

**Vergleich nuklearmedizinischer Untersuchungsmethoden  
der Schilddrüse:  
 $Tc^{99m}$ -Pertechnetat - Szintigraphie versus  
 $Jod^{124}$ -Niedrigdosis - PET/CT**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Andreas M. Darr  
geboren am 22. Februar 1980 in Gotha

**Gutachter:**

1. Herr Professor Dr. Dietmar Gottschild, Jena
2. Herr Professor Dr. Ulrich Alfons Müller, Jena
3. Herr Professor Dr. Jörg Kotzerke, Dresden

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 2. Dezember 2013**

## Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
c-AMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
et al.	et alii
F-18	Fluor-18
Gs-alpha	G protein subunit alpha
$I^{124}$	Jod <sup>124</sup>
$I^{131}$	Jod <sup>131</sup>
keV	Kiloelektronenvolt
MBq	Megabequerel
mci	Millicurie
min.	Minute
mm	Millimeter
mSv	Millisievert
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET	Positronenemissionstomographie
SHIP	Study of Health in Pomerania
SPECT	Single-photon emission computed tomography
$Tc^{99m}$	Technetium <sup>99metastabil</sup>
$^{99m}TcO_4$	Technetium <sup>99m</sup> - Pertechnetat
TSH	Thyreotropin: Thyreoidea-stimulierendes Hormon
z.B.	zum Beispiel
3D	dreidimensional

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Zusammenfassung.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Einleitung</b>	
<b>2.1 Schilddrüsenerkrankungen.....</b>	<b>7</b>
2.1.1 Epidemiologie und pathogenetische Betrachtung	
2.1.2 Relevanz für den Einzelnen	
2.1.3 Knotige Veränderungen der Schilddrüse	
<b>2.2 Apparative Untersuchungsverfahren der Schilddrüse.....</b>	<b>10</b>
2.2.1 Nuklearmedizinische Diagnostik der Schilddrüse allgemein	
2.2.2 Konventionelle Schilddrüsenszintigraphie mit Tc <sup>99m</sup> -Pertechnetat	
2.2.3 Eigenschaften der Schilddrüsenszintigraphie mit Tc <sup>99m</sup> -Pertechnetat	
2.2.4 Jod <sup>124</sup> in der nuklearmedizinischen Diagnostik	
<b>3. Ziel der Arbeit .....</b>	<b>14</b>
<b>4. Originalarbeit.....</b>	<b>15</b>
„Low-Activity <sup>124</sup> I-PET/Low-Dose CT Versus <sup>99m</sup> Tc-Pertechnetate Planar Scintigraphy or <sup>99m</sup> Tc-Pertechnetate Single-Photon Emission Computed Tomography of the Thyroid: A Pilot Comparison”	



<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>16</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion der vergleichenden Betrachtung von planarer <math>^{99m}\text{TcO}_4</math>-Szintigraphie, -SPECT und Jod<math>^{124}</math> Niedrigdosis-PET/CT.....</b>	<b>18</b>
<b>5.2</b>	<b>Erkenntniszugewinn durch Jod<math>^{124}</math>-Niedrigdosis-PET/CT.....</b>	<b>19</b>
<b>5.3</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich einer therapeutischen Relevanz.....</b>	<b>20</b>
<b>6.</b>	<b>Schlussfolgerungen.....</b>	<b>23</b>
<b>7.</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>24</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>30</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>31</b>
<b>10.</b>	<b>Ehrenwörtliche Erklärung.....</b>	<b>32</b>

# 1. Zusammenfassung

## *Einleitung und Fragestellung*

Die  $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -Pertechetat-Szintigraphie ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ -Szintigraphie) hat sich als Standardmethode auf dem Gebiet der nuklearmedizinischen Diagnostik der Schilddrüse etabliert. Wenngleich diese Methode eine rationelle Funktionstopographie ermöglicht, weist sie jedoch Limitationen im Hinblick auf ihre begrenzte Ortsauflösung sowie dem fehlenden direkten Vergleich zu morphologischen Untersuchungsverfahren auf.

Zudem können mögliche retrosternale Anteile einer Schilddrüse durch die Absorption des Sternums nur ungenügend erfasst und abgebildet werden.

Dagegen erreicht der Einsatz von Positronenemissionstomographie (PET) unter Hinzuziehung der Computertomographie (CT) - Komponente eine praktisch exakte intrinsische Koregistrierung von funktionellen und anatomischen Zusammenhängen bei einer gerätebedingt höheren räumlichen Ortsauflösung.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des diagnostischen Potentials des PET-Tracers  $\text{Jod}^{124}$  in der bildgebenden Diagnostik gutartiger Schilddrüsenerkrankungen.

Dabei sollte die visuelle Vergleichbarkeit zwischen den Untersuchungsmodalitäten planare  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ -Szintigraphie,  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ -Single-photon emission computed tomography (SPECT) sowie  $\text{Jod}^{124}$ -PET als Niedrigdosis-PET/CT unter Verwendung minimaler Aktivitätsmengen  $\text{Jod}^{124}$  geprüft werden.

## *Material und Methoden*

21 Patienten mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen, bei denen ein Radiojodtest in Vorbereitung auf eine Radiojodtherapie durchgeführt wurde, erhielten neben dem Standardultraschall der Schilddrüse die Untersuchungen  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ -Szintigraphie (planare Aufnahmetechnik),  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ -SPECT und  $\text{Jod}^{124}$ -Niedrigdosis-PET/CT.

Die Endpunkte der Arbeit erstreckten sich von der Anzahl an fokalen Mehrspeicherungen mit / ohne zentrale Minderspeicherung, der Zahl der fokalen Minderspeicherungen; der darunter befindlichen Anzahl an Befunden mit einer morphologischen Entsprechung im Ultraschall respektive CT; dem mittleren Volumen

sowie dem mittleren Durchmesser aller visualisierten Befunde, separat für jede Untersuchung bis zu der Anzahl an Befundkasuistiken mit einem retrosternalen Anteil sowie einem Lobus pyramidalis.

## ***Ergebnisse***

Es wurden alle szintigraphisch diagnostizierten Befunde (planare  $^{99m}\text{TcO}_4$ -Szintigraphie respektive  $^{99m}\text{TcO}_4$ -SPECT) im PET gesehen.

Darüber hinaus ließen sich mit PET signifikant mehr fokale Mehrspeicherungen abgrenzen im Vergleich zu den herkömmlichen Untersuchungsverfahren. Hinsichtlich der Minderspeicherungen war dieser Effekt zwar als Trend, jedoch nicht statistisch signifikant nachweisbar.

Da die im PET zusätzlich erfassten Mehrspeicherungen signifikant kleinere Volumina und Durchmesser zeigten, ist die höhere Sensitivität auf die bessere Ortsauflösung des PET zurückzuführen.

Weiterhin bestätigte die Arbeit die bessere Abgrenzbarkeit anatomischer Details im Jod $^{124}$ -PET wie des Lobus pyramidalis im Vergleich zu planarer  $^{99m}\text{TcO}_4$ -Szintigraphie und  $^{99m}\text{TcO}_4$ -SPECT. Zudem konnte die signifikant häufigere Detektion eines retrosternalen Anteils durch PET/CT im Vergleich zur planaren  $^{99m}\text{TcO}_4$ -Szintigraphie bestätigt werden.

## ***Fazit***

Zusammenfassend werden einerseits alle Befunde der konventionellen Technik richtig erkannt und andererseits diagnostische Zusatzinformationen gewonnen, die von potentieller Bedeutung für die Therapiestrategie sind. Hinsichtlich der therapeutischen Relevanz sind allerdings weiterführende Untersuchungen erforderlich.

## **2. Einleitung**

### **2.1 *Schilddrüsenkrankheiten***

Schilddrüsenkrankheiten sind häufig. Etwa 35% der Bevölkerung weisen eine Vergrößerung und / oder knotige Veränderungen der Schilddrüse auf. In absoluten Zahlen ausgedrückt: mindestens 20 Millionen Deutsche zeigen einen behandlungspflichtigen Lokalbefund (Hotze und Schumm-Draeger 2003) .

#### **2.1.1 *Epidemiologie und pathogenetische Betrachtung***

Die knotige Umwandlung mit zunehmendem Alter ist ein Charakteristikum der menschlichen Schilddrüse (Derwahl und Studer 2002, Volzke et al. 2003). Um die gegenwärtige Verbreitung von diffusen und / oder nodulären Veränderungen der Schilddrüse abzuschätzen, wurde in den Jahren 2001 bis 2002 eine Beobachtungsstudie an einer nicht randomisierten Auswahl von Erwerbstätigen durchgeführt (Reiners et al. 2004).

An den fast 1.000 Studienteilnehmern konnte gezeigt werden, dass

- jeder dritte erwachsene Bundesbürger eine krankhafte Veränderung an der Schilddrüse aufweist, von der er bisher nichts wusste
- bei jedem vierten erwachsenen Bundesbürger Knoten zu finden sind
- jede zweite Person >45 Jahre bereits an der Schilddrüse erkrankt ist
- Frauen und Männer von Schilddrüsenerkrankungen gleichermaßen betroffen sind.

Obwohl zahlreiche pathogenetische Faktoren bekannt sind, zum Beispiel Mutationen, die vermehrte Expression von Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren sowie eine genetische Prädisposition, fehlt bis heute ein umfassendes Konzept zur Erklärung der Pathogenese von Schilddrüsenknoten und der Struma (Studer und Derwahl 1995, Krohn et al. 2005).

Jedoch kann als wichtigster Grund für die hohe Prävalenz morphologischer Veränderungen der Schilddrüse die bis vor kurzem noch ungenügende alimentäre Jodzufuhr angesehen werden (Hampel et al. 2001). Eine zu geringe Zufuhr von Jod über die Nahrung führt zunächst zu einer kompensatorischen Hyperplasie der

Schilddrüse. Besteht der Jodmangel über Jahre fort, kommt es in der erst diffus vergrößerten Schilddrüse zum knotigen Umbau, zum Auftreten zystischer, regressiver Veränderungen oder Verkalkungen und später auch zum Wachstum funktionell autonom wirksamer Bezirke (Meller und Becker 1998).

Aus epidemiologischer Sicht ist Deutschland derzeit eine Region, die sich im Übergang von einem Jodmangelgebiet hin zu einer Region mit ausreichender Jodversorgung befindet (Rendl et al. 2001).

Die „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) (Volzke et al. 2003) untersuchte Personen in den Jahren 1997 bis 2001, von denen bei 35,9% der Erwachsenen eine Struma auffiel.

Bei 20,2% dieser Patienten wurden Knoten nachgewiesen; erniedrigte Serum-TSH-Werte waren bei 11,3% auffällig. Diese Veränderungen konnten besonders häufig bei Personen > 40 Jahre gefunden werden (Volzke et al. 2003). Dabei kennzeichnet der Knoten ein „in der Inspektion, Palpation oder in bildgebenden Verfahren abgrenzbarer Bezirk der Schilddrüse“ (Hegedus 2004, Stalla 2007).

Verschiedene Behandlungsverfahren stehen hierbei zur Verfügung:

- medikamentös
- operativ
- nuklearmedizinisch mittels Radiojodtherapie (Kuwert et al. 2008).

### **2.1.2 Relevanz für den Einzelnen**

Eine Schilddrüsenvergrößerung führt oftmals aufgrund von Lokalbeschwerden wie zervikalem Druckgefühl, Schluckstörungen, Trachealverlagerung und -kompression zum persönlichen Leidensdruck.

Die Symptome einer Überfunktion der Schilddrüse zeigen ein mannigfaltiges Erscheinungsbild und variieren in ihrer Ausprägung sowie Intensität zum Teil beträchtlich.

Subjektiv werden gehäuft die im Einklang eines erhöhten Grundumsatzes stehenden Leiden wie innere Unruhe, Nervosität, Schlafstörungen, verstärktem Schwitzen, nicht zuletzt auch diarrhoische Beschwerden wahrgenommen.

Dagegen werden objektiv kardiale Risiken, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen, sogar verbunden mit dem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes, beobachtet (Tuschy 2000). Zudem wird aufgrund der Überfunktion die Beschleunigung des Knochenabbaus begünstigt (Tuschy 2000).

Die Folge ist ein hoher Diagnostik- und Therapiebedarf dieser Krankheiten.

Neben operativen Therapieverfahren ist die Radiojodtherapie etabliert. In Deutschland existieren etwa 150 Therapieeinrichtungen, in denen etwa 60.000 bis 70.000 Behandlungen jährlich durchgeführt werden (Kuwert et al. 2008).

### **2.1.3 Knotige Veränderungen der Schilddrüse**

Schilddrüsenknoten sind oft Zufallsbefunde und sind, wie eingangs beschrieben, gehäuft in Regionen mit Mangel am Spurenelement Jod anzutreffen (Munoz und Bernal 1997, Koc et al. 2002). Außerdem korreliert die wachsende Inzidenz kalter Knoten und autonomer Adenome mit dem steigenden Lebensalter der Patienten (Aghini-Lombardi et al. 1999, Polyzos et al. 2008).

Mittels der Anwendung szintigraphischer Untersuchungsverfahren können Schilddrüsenknoten durch direkten Vergleich mit dem Umgebungsparenchym nach funktionellen Gesichtspunkten in hypometabol (kalt), isometabol (warm) oder hypermetabol (heiß) klassifiziert werden (Koc et al. 2002, Blank et al. 2012).

Ausgangspunkt für die Entstehung autonomer Adenome sind Mutationen im Thyreoidea-stimulierenden Hormon (TSH) - Rezeptor (TSH-R) und in der Gs-alpha-Untereinheit. Dadurch kann die c-AMP-Kaskade aktiviert werden, ohne dass eine Stimulation durch das im Hypophysenvorderlappen produzierte TSH notwendig werden muss. In Gebieten mit Jodmangel sind TSH-Rezeptormutationen bis zu 80% und Gs-alpha-Mutationen bis zu 25% Häufigkeit anzutreffen (Krohn und Paschke 2002, Tonacchera et al. 1999). Mit dem Eintreten dieser Mutationen einhergehend ist neben der Entwicklung solcher autonomer Bezirke die Entstehung einer hyperthyreoten Stoffwechsellage verbunden (Paschke und Ludgate 1997).

## **2.2 Apparative Untersuchungsverfahren der Schilddrüse**

### **2.2.1 Nuklearmedizinische Diagnostik der Schilddrüse allgemein**

Die nuklearmedizinische Diagnostik der Schilddrüse ist eine der ältesten Untersuchungen auf diesem Fachgebiet und dient der Beurteilung der Funktionstopographie. Im Rahmen dieses nicht invasiven Untersuchungsverfahrens wird der Jodstoffwechsel der Schilddrüse durch geeignete Radio-Pharmaka direkt (Jodisotope) oder indirekt (Technetium-Pertechnetat) dargestellt, womit visuelle und quantitative Analysen in lokoregionärer Betrachtung des Organs möglich werden.

### **2.2.2 Konventionelle Schilddrüsenszintigraphie mit $Tc^{99m}$ -Pertechnetat**

Die konventionelle nuklearmedizinische Untersuchung der Schilddrüse basiert auf der Anwendung des Tracers Technetium<sup>99m</sup>-Pertechnetat ( $^{99m}TcO_4$ ), das als Generator-Radionuklid flächendeckend verfügbar ist (Luster et al. 2010).

Es ermöglicht aufgrund der fehlenden Betastrahlenkomponente eine geringere Strahlenexposition im Vergleich zum Jod<sup>131</sup>.

Für den normalgewichtigen Erwachsenen wird eine intravenöse Applikationsaktivität von 37 bis 74 MBq  $^{99m}TcO_4$  empfohlen (ca. 1 bis 2 Millicurie [mCi]).

Die Strahlenexposition der Schilddrüse beträgt pro Untersuchung etwa 0,9 mSv, bezogen auf eine Applikationsaktivität von 70 MBq (Schicha und Schober 2007). Dabei liegt die Knochenmark- und Gonadendosis unter 0,1 mSv.

$^{99m}TcO_4$  hat eine ähnliche Molekülgröße und Beschaffenheit wie Jod und wird physikalisch über den Natriumjodidsymporter (Spitzweg 2003, Spitzweg 2004, Spitzweg et al. 2000, Spitzweg und Morris 2002) von den Thyreozyten aktiv aus der Blutbahn entnommen (Wolff 1998). Im Gegensatz zum Jod wird es jedoch nicht in die Tyrosinreste des Thyreoglobulins eingebaut und somit nicht verstoffwechselt.

### **2.2.3 Eigenschaften der Schilddrüsenszintigraphie mit $Tc^{99m}$ -Pertechnetat**

Die Methode ermöglicht eine rationelle Funktionstopographie, ist jedoch durch die begrenzte Ortsauflösung  $\geq 1\text{cm}$ , dem fehlenden direkten Vergleich zu morphologischen Verfahren, der Anfälligkeit der Messwerte bei wechselndem Abstand zur Kamera und durch begrenzte Penetration (zum Beispiel Absorption im Sternum) limitiert. Dies trifft insbesondere für retrosternal gelegenes Schilddrüsengewebe zu, welches methodisch bedingt auch aufgrund des sonographisch limitierten Zuganges mit den bisherigen Diagnostikverfahren oft nur ungenügend repräsentiert beziehungsweise abgebildet werden kann. Als Folge der begrenzten Ortsauflösung resultiert, dass sich Knoten, welche einen Durchmesser kleiner  $1\text{cm}$  aufweisen, dem szintigraphischen Nachweis entziehen können. Aus gleichem Grund bilden sich anatomische Besonderheiten der Schilddrüse, wie beispielsweise der auch im Ultraschall erschwert darstellbare Lobus pyramidalis, häufig im Szintigramm nicht ab.

Nach der intravenösen Injektion des Tracers werden planare Aufnahmen (zweidimensional) nach 20 bis 30 Minuten an einer hochauflösenden Gammakamera angefertigt. Die Abbildung der Schilddrüsenspeicherfigur wird kombiniert mit der quantitativen Bestimmung der Aktivitätsaufnahme der Schilddrüse, die in % (Technetium-Uptake) angegeben wird (Franken et al. 2010, Dietlein et al. 2007a).

Dieser kann als Maß der Jodclearance: Clearanceäquivalent (Bahre et al. 1988) (Meller und Becker 1998) durch die Schilddrüse betrachtet werden.

Der thyreoidale Gesamtuptake beträgt im Normalkollektiv 0,5 bis 2% (Mahlstedt et al. 1989, Schicha und Schober 2007). Verschiedene Ursachen können eine Abweichung dieses Uptakes bewirken. So ist ein pathologisch erniedrigter Uptake vereinbar mit einer Hypothyreose. Ebenso kann dieser auf eine stattgehabte Jodexposition hindeuten, aber auch durch eine Medikation mit Perchlorat oder Levothyroxin erklärbar sein. Bezüglich der Autoimmunkrankheiten der Schilddrüse ist die Autoimmunthyreopathie Typ Hashimoto durch einen erniedrigten thyreoidalen Uptake charakterisiert (Atkins 1971).

Demgegenüber gehen Jodmangel, eine thyreostatische Therapie mit schwefelhaltigen Verbindungen sowie die Autoimmunerkrankung Morbus Basedow meist mit einem erhöhten Uptake einher (Atkins 1971).



#### **2.2.4 Jod<sup>124</sup> in der nuklearmedizinischen Diagnostik**

Der Einsatz von Positronenemissionstomographie (PET) ermöglicht eine exaktere absolute Quantifizierung mit einer gerätebedingt hohen räumlichen Ortsauflösung von 4mm im Vergleich zur konventionellen Szintigraphie ( $\geq 1\text{cm}$ ). Unter Hinzuziehung der Computertomographie (CT-Komponente) wird durch die PET/CT-Untersuchung eine exakte intrinsische Koregistrierung von funktionellen und anatomischen Zusammenhängen ermöglicht (Beyer et al. 2000).

Das Radioisotop Jod<sup>124</sup> ist ein PET-Tracer, der in hoher radiochemischer Reinheit effizient hergestellt werden kann (Knust et al. 2000). Die vergleichsweise lange Halbwertszeit von 4,2 Tagen ermöglicht den Transport über längere Strecken (Satellitenkonzept).

Die maximale Positronenenergie von Jod<sup>124</sup> beträgt 2138 keV; die mittlere Positronenenergie beträgt 819 keV. Der Positronenanteil als Maß für die mittlere Anzahl emittierter Positronen pro Zerfall beträgt beim Jod<sup>124</sup> 22,8%.

Messungen an verschiedenen PET-Systemen konnten zeigen, dass die höhere Positronenenergie im Vergleich zum Standardradionuklid F-18 (Halbwertszeit: 110 min., Positronenanteil 96,7%; maximale Energie: 634 keV; mittlere Energie 243 keV) zu einer um ca. 1mm geringeren räumlichen Auflösung führt (Herzog et al. 2002, Jentzen et al. 2008b, Pentlow et al. 1991, Robinson et al. 2004). Aus klinischer Sicht kommt dem jedoch keine höhere Bedeutung zu (Jentzen et al. 2008b).

Die gegenwärtig verfügbaren Studien beschäftigten sich nahezu ausschließlich mit Jod<sup>124</sup>-PET und Jod<sup>124</sup>-PET/CT basierter Bildgebung beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom an Patienten im Erwachsenen- und im Kindesalter (Freudenberg et al. 2007b, Sgouros et al. 2004, Lubberink et al. 2008, Kolbert et al. 2007, Jentzen et al. 2008a, Jentzen et al. 2010, Hobbs et al. 2009, Herzog et al. 2002, Jentzen et al. 2008b, Freudenberg et al. 2004, Freudenberg et al. 2010b, Freudenberg et al. 2010a, Freudenberg et al. 2007a). Im Sinne eines „molecular targeting“ verspricht die Anwendung dieses Isotopes eine exaktere Bestimmung der prätherapeutischen Dosimetrie im Vergleich zu dem herkömmlich angewandten Radionuklid Jod<sup>131</sup> und dient daher der individualisierten Planung der ablativen Radiojodtherapie.

Bisher liegt nur eine Studie vor, die sich allerdings nur in Anteilen mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen beschäftigt (Eschmann et al. 2002). Im Detail erfolgte hier die quantitative Uptakebestimmung durch Applikation einer Aktivität in Höhe von 30 bis 40 MBq Jod<sup>124</sup>, parallel zu einer therapeutischen Aktivität von 526 bis 1237 MBq Jod<sup>131</sup> im Rahmen der Radiojodtherapie.

### 3. Ziel der Arbeit

Ausgehend von den Limitationen der klassischen Schilddrüsenszintigraphie mit  $^{99m}\text{TcO}_4$  und –SPECT sowie den Vorteilen des Niedrigdosis-PET/CT war es Ziel der Arbeit, die visuelle Vergleichbarkeit beider diagnostischer Untersuchungsverfahren am Beispiel gutartiger Veränderungen der Schilddrüse zu untersuchen. Als PET-Tracer kam hierfür Jod $^{124}$  zur Anwendung.

Zwischen konventioneller Szintigraphie in planarer Aufnahmetechnik, SPECT und Jod $^{124}$ -Niedrigdosis-PET/CT erfolgte eine vergleichende Betrachtung. Die Auswertekriterien umfassten, ob:

- Erstens: alle szintigraphisch diagnostizierten Befunde auch im Niedrigdosis-PET/CT gesehen werden können
- Zweitens: über die planare Szintigraphie hinaus mittels SPECT und Niedrigdosis-PET/CT zusätzliche Befunde erhoben werden können
- Drittens: die im Niedrigdosis-PET/CT zusätzlich erfassten Befunde ein morphologisches Korrelat als Bestätigung „echter“ struktureller Veränderungen beziehungsweise originärer Schilddrüsenpathologien zeigen im Sinne eines diagnostischen Zugewinnes
- Viertens: durch Niedrigdosis-PET/CT anatomische Details der Schilddrüse wie der Lobus pyramidalis und pathologische Besonderheiten wie eines gegebenenfalls vorhandenen retrosternalen Anteils häufiger erfassbar sind. Die Abgrenzbarkeit eines möglichen retrosternalen Anteils richtete sich in der planaren Szintigraphie nach der Markierung des Jugulums beziehungsweise im PET/CT nach dem CT-Befund.

Ein weiterer Aspekt der visuellen Analyse lag in der gesonderten Betrachtung von Mehrspeicherungen mit zentraler Minderspeicherung (Photopenie) als indirektes Maß der Detailerkennbarkeit.

Nachfolgend wurde die Auswertung der Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt potentieller therapeutischer Konsequenzen betrachtet. Hierzu erfolgte die separate Analyse von Patienten mit laborchemisch hyperthyreoter Stoffwechsellage und fokalen Autonomiebefunden hinsichtlich der Fragestellung, inwiefern sich das hypothetisch zu therapierende Volumen durch die zusätzlichen Mehrspeicherungen im PET vergrößert hätte.

#### **4. Originalarbeit**

# Low-Activity $^{124}\text{I}$ -PET/Low-Dose CT Versus $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetate Planar Scintigraphy or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetate Single-Photon Emission Computed Tomography of the Thyroid

## A Pilot Comparison

Andreas M. Darr, MD,\* Thomas Opfermann, PhD,\* Tobias Niksch, PhD,\* Dominik Driesch, PhD,† Robert J. Marlowe, BA,‡ and Martin Freesmeyer, MD\*

**Purpose of the Report:** The standard thyroid functional imaging method,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PT) planar scintigraphy, has technical drawbacks decreasing its sensitivity in detecting nodules or anatomical pathology.  $^{124}\text{I}$ -PET, lacking these disadvantages and allowing simultaneous CT, may have greater sensitivity for these purposes. We performed a blinded pilot comparison of  $^{124}\text{I}$ -PET/(CT) versus  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PT planar scintigraphy or its cross-sectional enhancement,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PT single-photon emission CT (SPECT), in characterizing the thyroid gland with benign disease.

**Patients and Methods:** Twenty-one consecutive adults with goiter underwent low-activity (1 MBq/0.027 mCi)  $^{124}\text{I}$ -PET/low-dose (30 mAs) CT,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PT planar scintigraphy, and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PT-SPECT. Endpoints included the numbers of “hot spots” with/without central photopenia and “cold spots” detected, the proportion of these lesions with morphological correlates, the mean volume and diameter of visualized nodules, and the number of cases of lobus pyramidalis or retrosternal thyroid tissue identified.

**Results:**  $^{124}\text{I}$ -PET detected significantly more “hot spots” with/without central photopenia ( $P < 0.001$ ), significantly more nodules ( $P < 0.001$ ), and more “cold spots” than did  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PT planar scintigraphy or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PT-SPECT, including all lesions seen on the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PT modalities. Ultrasonographic correlates were found for all nodules visualized on all 3 modalities and 92.5% of nodules seen only on  $^{124}\text{I}$ -PET. Nodules discernible only on  $^{124}\text{I}$ -PET had significantly smaller mean volume or diameter ( $P < 0.001$ ) than did those visualized on  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PT planar scintigraphy or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PT-SPECT.  $^{124}\text{I}$ -PET/(CT) identified significantly more patients with a lobus pyramidalis ( $P < 0.001$ ) or retrosternal thyroid tissue ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions:**  $^{124}\text{I}$ -PET/(CT) may provide superior imaging of benign thyroid disease compared to planar or cross-sectional  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PT scintigraphy.

**Key Words:**  $^{124}\text{I}$ -PET/CT,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate single-photon emission computed tomography, thyroid gland, benign thyroid diseases, goiter

(Clin Nucl Med 2013;00: 00–00)

Since the 1970s, planar scintigraphy with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate has been the standard imaging method to assess thyroid functional topography.<sup>1,2</sup>

However, this modality has several deficiencies regarding sensitivity and informativeness. Low specific  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate thyroid

uptake limits spatial resolution to  $\sim 10$  mm,<sup>3</sup> although scan quality can be somewhat improved by  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate single-photon emission computed tomography (SPECT),<sup>3,4</sup> which allows examination of 3-dimensional (3D) cross-sections without superposition. Additionally, the low gamma radiation energy of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate causes high absorption in the sternum and thus insufficient imaging of retrosternal and intrathoracic thyroid tissue and inadequate quantification of tracer uptake in such structures.<sup>1–2,4,6</sup> Furthermore,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy carries a relatively high risk of measurement errors caused by fluctuations in the patient’s distance from the gamma camera. Moreover, to date, planar scintigraphic imaging cannot be carried out simultaneously with morphological imaging and thus does not allow direct (and therefore easy and accurate) functional-morphological comparison. With  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy, side-by-side comparison with a separately obtained sonogram or CT scan is necessary,<sup>1</sup> although where a requisite scanner is available, hybrid imaging is of course possible with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT.

At least theoretically, PET with  $^{124}\text{I}$  ( $^{124}\text{I}$ -PET) may avoid some limitations of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate scintigraphy in thyroid imaging.<sup>3</sup> PET scanners have high spatial resolutions ( $\geq 4$  mm) and allow more precise tracer uptake quantification. Additionally, they can simultaneously perform CT, enabling exact functional-anatomic coregistration.<sup>7</sup> The high photon energy of the PET tracer and the transmission correction by the low-dose CT compensate for the effects of self-attenuation.<sup>7</sup> Another CT benefit is reliable retrosternal thyroid tissue detection.<sup>8</sup>

However, to our knowledge, published  $^{124}\text{I}$ -PET/(CT) studies to date have focused almost exclusively on pretherapeutic dosimetry to plan radioiodine treatment of metastases or ablation of thyroid residues in (near) totally thyroidectomized differential thyroid carcinoma patients.<sup>9–22</sup> Only 1 work has dealt with  $^{124}\text{I}$ -PET in nonmalignant thyroid disease, and that only in a small subgroup ( $n = 12$ ).<sup>17</sup> The investigation compared the uptake of 30–40 MBq (0.81–1.08 mCi) of  $^{124}\text{I}$  versus that of 526–1237 MBq (14.21–33.43 mCi) of therapeutic  $^{131}\text{I}$  administered at the same time;  $^{124}\text{I}$ -PET scan quality was not analyzed or compared with that of standard imaging methods.

More accurate functional imaging of benign thyroid disease and morphological imaging of the thyroid could enable selection of more appropriate therapeutic radioiodine activities and lead to more selective and accurate application of surgery. The present pilot investigation was therefore performed to compare  $^{124}\text{I}$ -PET,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy, and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT in functional imaging of the intact thyroid in patients with benign thyroid disorders. We also compared the ability of  $^{124}\text{I}$ -PET/CT and the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate modalities to detect anatomical and pathological details of the thyroid.

## PATIENTS AND METHODS

### Patients

The study included 21 consecutive adults with benign thyroid disorders referred to our clinic for radioiodine therapy. The

Received for publication December 4, 2012; and revision accepted June 25, 2013.

From the \*Clinic of Nuclear Medicine, Jena University Hospital, and †BioControl Jena, Data Analysis and Process Optimization, Jena, Germany; and ‡Spencer-Fontayne Corporation, Jersey City, NJ.

Conflicts of interest and sources of funding: none declared.

Reprints: Martin Freesmeyer, MD, Clinic of Nuclear Medicine, Jena University Hospital, Bachstr. 18, 07740 Jena, Germany. E-mail: Martin.Freesmeyer@med.uni-jena.de.

Portions of this work were presented as a German-language abstract at the 2012 Annual Meeting of the Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Bremen, April 2012.

Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins  
ISSN: 0363-9762/13/0000-0000

**TABLE 1.** Patient Characteristics

Characteristic	Value
Age, yr	
Median (minimum-maximum)	66 (51–76)
Mean $\pm$ SD	63.0 $\pm$ 9.4
Female, n (%)	16 (76%)
Thyroid disorder, n (%)	
Goiter	
Uninodular	10 (48%)
Multinodular	7 (33%)
Without nodules	4 (19%)
Toxic*	17 (81%)
Serum thyrotropin, mIU/L (normal range: 0.25–4.04 mIU/L)	
Median (minimum-maximum)	0.07 (0.01–0.72)
Mean $\pm$ SD	0.17 $\pm$ 0.21
SD indicates standard deviation.	
*Goiter was considered to be toxic when serum thyrotropin was <0.25 mIU/L.	

diagnoses were confirmed through routine laboratory testing of thyroid function and autoimmunity, as well as routine imaging including  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy, used to determine the therapeutic radioiodine activity. Selected cohort characteristics are shown in Table 1.

### Study Design, Endpoints, and Ethics

The study was a blinded comparison of  $^{124}\text{I}$ -PET/CT,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy, and  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT. No comparison was made with  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT/CT because that modality is not available at our center. The study endpoints comprised numbers of “hot spots,” defined as areas of intense radioisotope uptake relative to adjacent tissue, “cold spots,” defined as areas of low radioisotope uptake, ie, photopenia, relative to adjacent tissue, and “hot spots” with a central photopenic region, leading to a ring-like appearance on the functional image. Additional endpoints included the proportion of such focal findings with morphologic correlates on 2-dimensional (2D) ultrasonography (acquired routinely), 3D ultrasonography (performed for a separate clinical study),<sup>23</sup> and the (low-dose) CT component of the  $^{124}\text{I}$ -PET/CT, as well as the mean volume and diameter on ultrasonography of visualized nodules.  $^{124}\text{I}$ -PET/CT and the  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate modalities were also compared with respect to the number of cases of lobar pyramidalis or retrosternal thyroid tissue that they identified.

Each patient provided written informed consent for all examinations.

Comparisons were made jointly by 2 nuclear medicine specialists experienced in thyroidology, who were unaware of any patient data beyond those related to the studied nuclear medicine methods, ultrasonography, and CT. The  $^{124}\text{I}$ -PET/CT images and 3D ultrasonography datasets were evaluated using TrueD software on the syngo MultiModality workstation (Siemens, Erlangen, Germany). The  $^{124}\text{I}$ -PET and  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT images were previewed as Maximum Intensity Projections and thoroughly analyzed in all 3 standard planes.

Comparison of the functional images with sonograms was made side by side. The 2D ultrasonography data comprised the representative capture images of each thyroid lobe and nodule stored in a Picture Archiving and Communication System at the discretion of the operator, and the routine written report on overall findings. The 3D ultrasonography images encompassed the entire thyroid in all cases. For

ultrasonographic correlates with functional imaging focal findings, nodule volume was determined by measuring nodule length, width, and depth on 2 perpendicular planes and using the formula length  $\times$  width  $\times$  depth/2.

The search for CT correlates of focal findings used a hybrid representation on a multimodal analysis panel in the case of  $^{124}\text{I}$ -PET and was carried out side-by-side in the case of the  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate scintigraphic modalities.

### $^{124}\text{I}$ -PET/CT

$^{124}\text{I}$ -PET/CT images were acquired using a Biograph mcT 40 system (Siemens). Scanning occurred  $13.6 \pm 8.6$  hours after oral administration of 1 MBq (0.027 mCi) of commercially obtained  $^{124}\text{I}$ , an activity chosen based on phantom studies (unpublished data). Patients were scanned in supine position with 1 bed position measured during 10 minutes. The scan region included the whole neck and the upper thorax so that any retrosternal thyroid tissue could be imaged. Anatomic coregistration and attenuation correction were performed using CT at its lowest tube setting (30 mAs), with a 120-kV tube voltage, 3-mm scan slice width, and 1.2 pitch, without contrast agent. Images were reconstructed with a 3-mm slice thickness and a 1.5-mm increment. The radiation exposure attributable to the CT was only  $\sim 0.3$  mSv.

### $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetate Planar Scintigraphy and $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetate-SPECT

$^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy was performed using a Nucline TH-22 gamma camera with an LETH: KT 060000-0029V0 collimator (MEDISO Medical Imaging Systems, Budapest, Hungary). A mean activity of  $61.9 \pm 5.4$  MBq ( $1.67 \pm 0.15$  mCi)  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate was injected intravenously, and recording was performed  $\sim 22$  minutes later with the patient seated. Planar scanning duration was  $\sim 5$  minutes.

Immediately after planar scintigraphy, SPECT images were acquired using the Symbia S double-headed gamma camera (Siemens); the images were reconstructed using a 3D iterative method (3D-Flash; Siemens). Total SPECT scanning time was  $\sim 22$  minutes.

### Ultrasonography

All neck ultrasonography was performed by 1 of 3 physicians experienced in this procedure, using linear probes (LOGIQ 9 system, 7L and M12L probes; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) for the 2D examination and convex probe (Voluson E8 system, RAB4-8-D, 2–8 MHz probe; GE Healthcare) for the 3D examination.

### Statistics

No sample size calculations were performed for this pilot comparison. To assess the significance of differences among nuclear medicine methods, we used the binomial test for numbers of detected nodules and of patients with pathological anatomy, and analysis of variance followed by the 2-sided Mann-Whitney test for the maximum ultrasonographic diameter and volume of the detected nodules.  $P < 0.05$  was deemed to show significance. All statistical calculations were performed using R software, 2011 edition (R Foundation, Vienna, Austria).

## RESULTS

As seen in Table 2, significantly more “hot spots” without central photopenia and significantly more total focal findings were noted on  $^{124}\text{I}$ -PET than with the  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate modalities. More “cold spots” were visualized on  $^{124}\text{I}$ -PET, but this difference was not significant. All “cold spots” detectable by ultrasonography, ie, those greater than or equal to 1 cm in diameter, were subjected to ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology; none revealed signs of malignancy.



**TABLE 2.** Focal Findings in 21 Patients With Benign Thyroid Disease on <sup>124</sup>I-PET, <sup>99m</sup>Tc-Pertechnetate Planar Scintigraphy, and <sup>99m</sup>Tc-Pertechnetate-SPECT

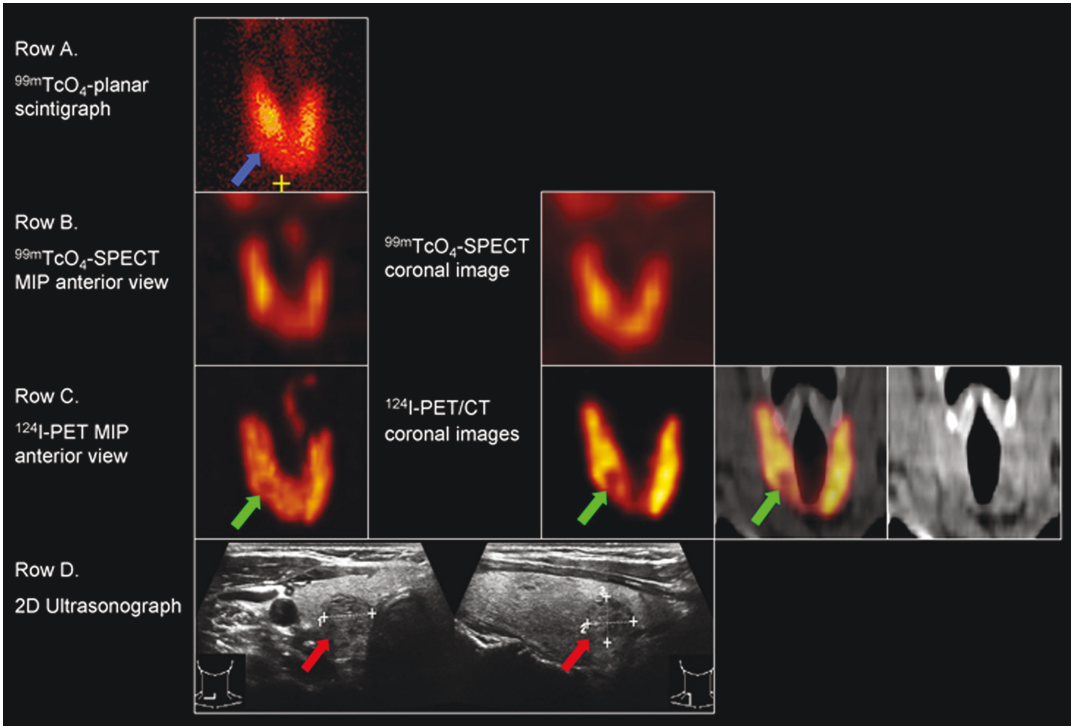
	<sup>124</sup> I-PET	<sup>99m</sup> Tc-Pertechnetate Planar Scintigraphy	<sup>99m</sup> Tc-Pertechnetate-SPECT	Statistical Comparison
“Hot spots”	83	25	33	*†‡
With central photopenia	17	3	5	*†
Without central photopenia	66	22	28	*†‡
“Cold spots”	9	5	6	NS
Total focal findings	92	30	39	*†‡

NS indicates no significant differences among the methods; PET, positron emission tomography; SPECT, single-photon emission computed tomography.  
\*<sup>124</sup>I-PET vs. <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scintigraphy: *P* < 0.001.  
†<sup>124</sup>I-PET vs. <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT: *P* < 0.001.  
‡<sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT vs. <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scintigraphy: *P* < 0.05.

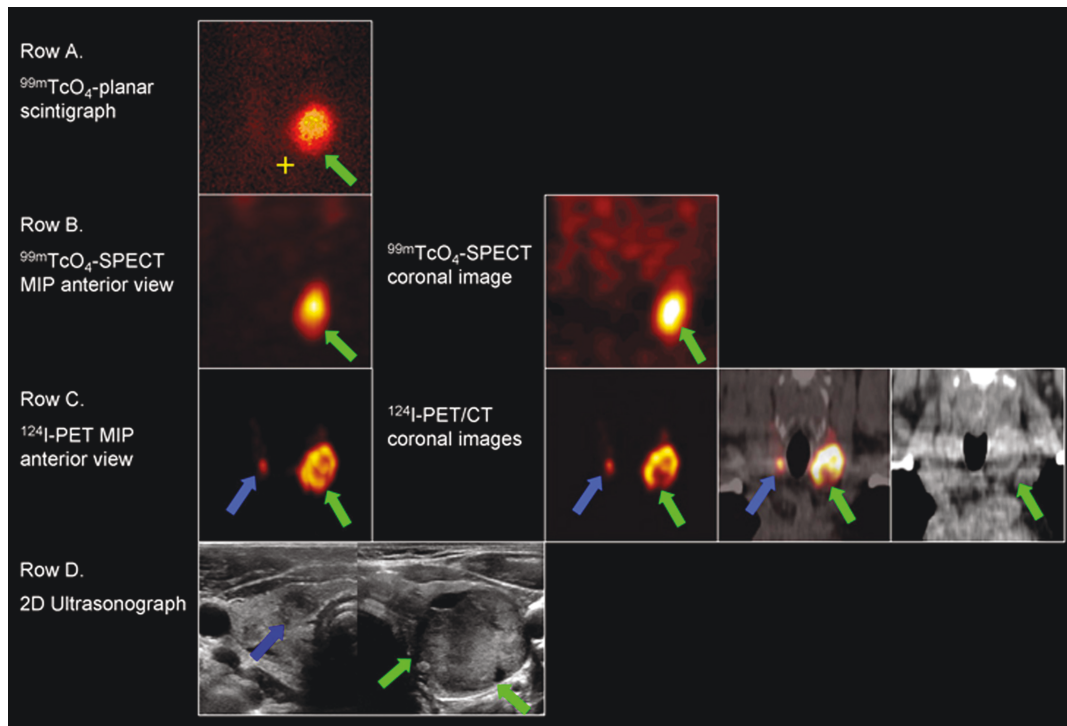
<sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT detected significantly more “hot spots” and total focal findings, and greater numbers of “hot spots” with central photopenia and of “cold spots” than did <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scintigraphy. All focal findings on <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scintigraphy were evident on <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT and <sup>124</sup>I-PET, and all focal findings seen on <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT but not on <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scintigraphy were also noted on <sup>124</sup>I-PET (Table 2, Figs. 1–3).

As seen in Table 3, all focal findings noted on the <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate modalities and the vast majority of focal findings apparent only on <sup>124</sup>I-PET had ultrasonographic correlates. However, nearly 18% of focal findings on <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scintigraphy, more than a third of focal findings on <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT, more than half of all focal findings on <sup>124</sup>I-PET, and almost two thirds of focal findings seen only on <sup>124</sup>I-PET lacked CT correlates.

As shown in Table 3 and Figure 4, on average, <sup>124</sup>I-PET visualized smaller nodules than did <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT, and <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT in turn visualized smaller nodules than did <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scintigraphy. The nodules seen on <sup>124</sup>I-PET were somewhat above half the mean volume and under three quarters of the mean maximal diameter of those shown on <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT, which were on average around 20% smaller in volume and 10% smaller in maximal diameter than those seen on <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scintigraphy. The nodules visualized only on <sup>124</sup>I-PET were significantly smaller in mean volume and mean maximal diameter than were those also visualized on the <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate modalities. Nodules seen on <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT but not <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scintigraphy were significantly smaller in both respects than were the nodules discernible on both <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate modalities.



**FIGURE 1.** Comparison of <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scintigraphy (Row A), <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT (Row B), <sup>124</sup>I-PET and <sup>124</sup>I-PET/CT (Row C), and 2D ultrasonography (Row D) in a 51-year-old female patient with nodular goiter (dimensions 1.0 × 1.0 × 0.9 cm; volume 24 mL; TSH 0.72 mIU/L, no pharmacotherapy). An area of possible moderate hypofunction in the <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scan (blue arrow) is clearly shown in the <sup>124</sup>I-PET and <sup>124</sup>I-PET/CT (green arrows). This lesion corresponds to the small nodule in the caudal right thyroid lobe on the 2D sonogram (red arrows).



**FIGURE 2.** Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy (Row A),  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT (Row B),  $^{124}\text{I}$ -PET and  $^{124}\text{I}$ -PET/CT (Row C), and 2D ultrasonography (Row D) in a 52-year-old male patient with toxic nodular goiter (volume 42 mL, TSH  $<0.01$  mIU/L, no pharmacotherapy). The first 3 modalities show an autonomous adenoma in the left thyroid lobe (green arrows). A central photopenic region and a small adenoma caudally in the right thyroid lobe (blue arrows) are visible only on  $^{124}\text{I}$ -PET and  $^{124}\text{I}$ -PET/CT. A morphological correlate of both nodules is evident in the 2D sonogram.

$^{124}\text{I}$ -PET visualized the lobus pyramidalis in the patient in whom this site was visualized on the  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate modalities and in significantly more patients overall (Table 4). The low-dose CT carried out in conjunction with  $^{124}\text{I}$ -PET defined the retrosternal portion of the thyroid gland in the patient in whom this structure could be defined by marking the jugulum in the  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate modalities and in significantly more patients overall (Table 4, Fig. 5).

In the 17 patients with thyrotropin suppression, the mean volume of autonomous nodules was greater on  $^{124}\text{I}$ -PET than on  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy/SPECT:  $7.4 \pm 4.7$  mL versus  $6.4 \pm 4.4$  mL, corresponding to an average absolute difference of  $0.9 \pm 0.7$  mL. The mean relative difference between the modalities was  $21.9\% \pm 18.4\%$ , while the median (minimum-maximum) relative difference was  $19.3\%$  ( $3.9\%$ - $32.0\%$ ).

## DISCUSSION

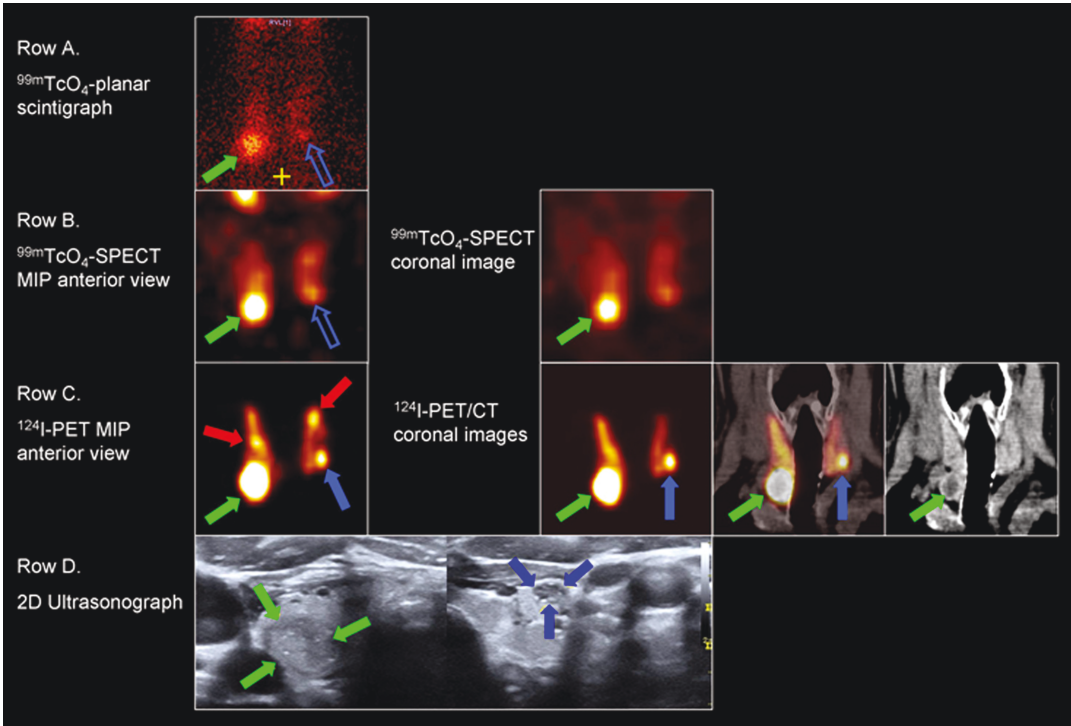
The present pilot investigation is, to our knowledge, the first published study comparing the value of  $^{124}\text{I}$ -PET, performed with a low activity (1 MBq/0.027 mCi) together with low-dose CT, against that of the current standard imaging procedure,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy, or that of  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT in thyroid gland diagnostics. This work was initially based on 3 assumptions: (1) the positron emitter  $^{124}\text{I}$  would provide higher image quality due to superior spatial resolution and image contrast, (2) the higher energy of  $^{124}\text{I}$  and the CT transmission correction would result in fewer absorption effects, and (3) minimal  $^{124}\text{I}$  activities would suffice for adequate imaging due to the high specific tracer uptake and the high measuring sensitivity of PET. The present observations largely justify these assumptions.

Our main finding was that, relative to  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy or its cross-sectional enhancement,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT,  $^{124}\text{I}$ -PET was associated with information gains—almost all statistically significant—regarding all tested variables.  $^{124}\text{I}$ -PET identified significantly more “hot spots” with/without central photopenia and significantly more focal findings overall (Table 2), and defined the lobus pyramidalis (Table 4) in significantly more patients than did the 2  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate modalities. The CT component of the  $^{124}\text{I}$ -PET/CT procedure also identified a retrosternal portion of the thyroid gland in significantly more patients than did  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate scintigraphy (Table 4). Further,  $^{124}\text{I}$ -PET detected more “cold spots” than did its functional imaging comparators, but perhaps because of the limited number of such lesions, the difference did not attain statistical significance. On the other hand, the use of  $^{124}\text{I}$ -PET did not reduce informativeness in any of the patients because this modality revealed all focal findings seen on  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy or  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT, and defined the lobus pyramidalis and retrosternal thyroid tissue in all patients in whom the  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate modalities did.

Because the nodules registered only on  $^{124}\text{I}$ -PET had significantly smaller volumes and diameters than did those seen on the  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate modalities (Table 3), the higher sensitivity of  $^{124}\text{I}$ -PET for focal findings was at least partly attributable to the greater spatial resolution of PET. Our data do not allow an analysis of the extent to which the improved image contrast of PET also contributed to this advantage.

An important aspect of our study was to determine if the incremental focal findings seen on  $^{124}\text{I}$ -PET corresponded to actual thyroid gland pathologies or if they were false positive. We therefore sought morphological correlates for all functional imaging focal





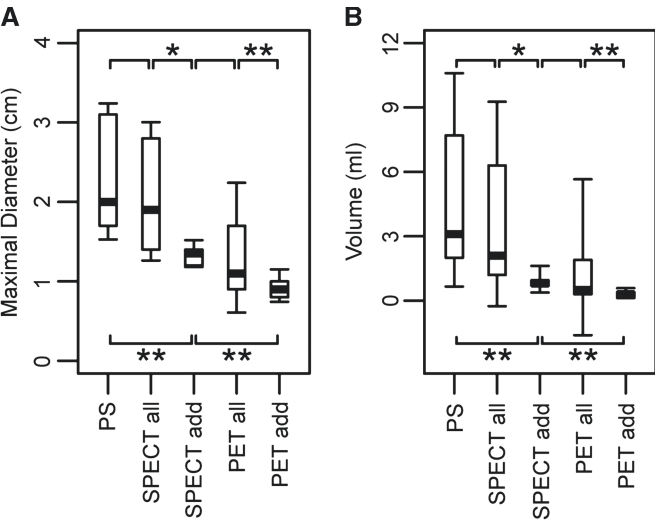
**FIGURE 3.** Comparison of <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scintigraphy (Row A), <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT (Row B), <sup>124</sup>I-PET and <sup>124</sup>I-PET/CT (Row C), and 2D ultrasonography (Row D) in a 71-year-old female patient with goiter (volume 14 mL, TSH 0.09 mIU/L, treatment with levothyroxine, 150 μg/d). An autonomous adenoma caudally in the right thyroid lobe is visible in all 3 nuclear medicine modalities and a correlate is seen on 2D ultrasonography (green arrows). However, 3 additional “hot spots” (red arrows and solid blue arrows) are clearly detectable in the <sup>124</sup>I-PET and <sup>124</sup>I-PET/CT images, but only dimly detectable in the <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate scans (hollow blue arrows).

findings. Whereas focal findings common to the <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate modalities as well as <sup>124</sup>I-PET always had an ultrasonographic correlate, the incremental <sup>124</sup>I-PET findings had such a correlate in about 92% of cases (Table 3). This observation suggests that the additional <sup>124</sup>I-PET focal findings indeed almost always corresponded to thyroid gland structural changes and therefore provided a diagnostic benefit. It could not be determined whether the 8% of incremental focal findings lacking an ultrasonographic correlate were artifacts or

**TABLE 3.** Correlation Between Focal Findings on Studied Nuclear Medicine Modalities and on Morphologic Imaging Modalities Nodule\* Volume and Diameter According to Detectability by the Given Modalities

Diagnostic Category	# of Focal Findings	n (%) of Focal Findings With Correlate on:		Mean ± SD Nodule Volume on Ultrasonography, mL	Mean ± SD Maximal Nodule Diameter, cm
		Ultrasonography	CT		
<sup>99m</sup> Tc-pertechnetate planar scintigraphy, all focal findings	30	30 (100%)	25 (83.3%)	5.5 ± 4.3	2.1 ± 0.6
<sup>99m</sup> Tc-pertechnetate-SPECT, all focal findings	39	39 (100%)	25 (64.2%)	4.5 ± 4.3	1.9 ± 0.7
<sup>99m</sup> Tc-pertechnetate-SPECT focal findings not seen on <sup>99m</sup> Tc-pertechnetate planar scintigraphy	9	9 (100%)		0.9 ± 0.8†	1.2 ± 0.3†
<sup>124</sup> I-PET, all focal findings	92	88 (95.7%)	44 (47.8%)	2.5 ± 3.7	1.4 ± 0.7
<sup>124</sup> I-PET focal findings not seen on <sup>99m</sup> Tc-pertechnetate planar scintigraphy or <sup>99m</sup> Tc-pertechnetate-SPECT	53	49 (92.5%)	15 (35.9%)	0.4 ± 0.3‡	0.9 ± 0.3‡

CT indicates computed tomography; PET, positron emission tomography; SPECT, single-photon emission computed tomography.  
\*Includes both “hot” and “cold” nodules.  
†Statistically significant difference at  $P < 0.05$  between nodules seen on <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT but not <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scintigraphy (n = 9) vs. nodules seen on both these modalities (n = 30).  
‡Statistically significant difference at  $P < 0.001$  between nodules seen only on <sup>124</sup>I-PET (n = 53) vs. nodules seen on one or both of <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate planar scintigraphy or <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate-SPECT as well as on <sup>124</sup>I-PET (n = 39).



**FIGURE 4.** Mean maximal diameter in centimeters (A) and mean volume in milliliters (B), as determined by ultrasonography, of nodules corresponding to focal findings on nuclear imaging modalities. \*Statistically significant at  $P < 0.05$ ; \*\*statistically significant at  $P < 0.001$ . PET indicates positron emission tomography; PET add, nodules corresponding to focal findings on  $^{124}\text{I}$ -PET, but not on  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate scintigraphy; PET all, all nodules corresponding to focal findings on  $^{124}\text{I}$ -PET; PS,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy; SPECT, single-photon emission computed tomography; SPECT add, nodules corresponding to focal findings on  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT, but not  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy; SPECT all, all nodules corresponding to focal findings on both  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate.

comprised nodules too small to be detected by 2D or 3D ultrasonography or to have been considered sufficiently clinically relevant to be documented in 2D “capture images” in everyday practice. Where 2D ultrasonographic image archiving was incomplete, the ultrasonographic comparison relied on experimental 3D ultrasonography acquired using a mechanically swept convex probe array,<sup>23</sup> which was diagnostically inferior to the routine, guideline-based 2D procedure with high-frequency linear probes. Of interest, magnetic navigated real-time ultrasonography fusion with  $^{124}\text{I}$ -PET in another cohort suggests that ultrasonographic correlates of  $^{124}\text{I}$  focal findings are almost always found if the images are well-registered (unpublished data). Future  $^{124}\text{I}$ -PET validation should include careful, state-of-the-art ultrasonography performed promptly after the  $^{124}\text{I}$ -PET.

Due to its limited ability to differentiate among soft tissues, non-contrast-enhanced CT of the thyroid gland is less sensitive than is routine ultrasonography.<sup>24,25</sup> Accordingly, we could not find a CT correlate for more than half of focal findings (Table 3), and absence of such a correlate was especially common in noncystic or noncalcified nodules. Unsurprisingly, CT did not deliver further information about the 8% of  $^{124}\text{I}$ -PET findings lacking an ultrasonographic correlate. Our functional-morphological correlation results suggest the necessity for thyroid gland ultrasonography even when  $^{124}\text{I}$ -PET or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT is performed together with CT.

Despite the limited clinical utility of the visualization of small nodules, the present findings of superior sensitivity of  $^{124}\text{I}$ -PET compared to the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate modalities may be clinically relevant in at least 4 ways, especially in centers, such as ours, that lack  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SPECT/CT scanners and, hence, the ability to obtain hybrid images other than with PET. Firstly, our observation of an average 21.9% enlargement in autonomous thyroid tissue volume when estimated by  $^{124}\text{I}$ -PET in patients with laboratory signs of hyperthyroidism as well as focal autonomy findings ( $n = 17$ ) suggests that use of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT may be associated with moderate underestimation of therapeutic  $^{131}\text{I}$ -activity requirements because calculation of such activities using the Marinelli formula is linearly related to the autonomous volume.<sup>17,26</sup> Secondly, the superiority of  $^{124}\text{I}$ -PET in detecting central photopenic areas of focal “hot spots”—whether or not the morphological correlate was partially cystic or completely solid—might enhance the ability to track a nodule’s natural history, eg, the cystic transformation. Additionally, in large adenomas, photopenic regions might be substantial enough to permit reduction of planned therapeutic activities. Thirdly, the significantly greater ability of  $^{124}\text{I}$ -PET to define the lobus pyramidalis could provide important hints. The lobus pyramidalis may be a locus of pathologic alterations,<sup>27</sup> including benign nodular changes and—albeit rarely—thyroid cancer. Moreover, we occasionally see remarkably large postsurgical remnants of the lobus pyramidalis when this anatomical detail is poorly visualized preoperatively on scintigraphy and therefore overlooked by the surgeon.

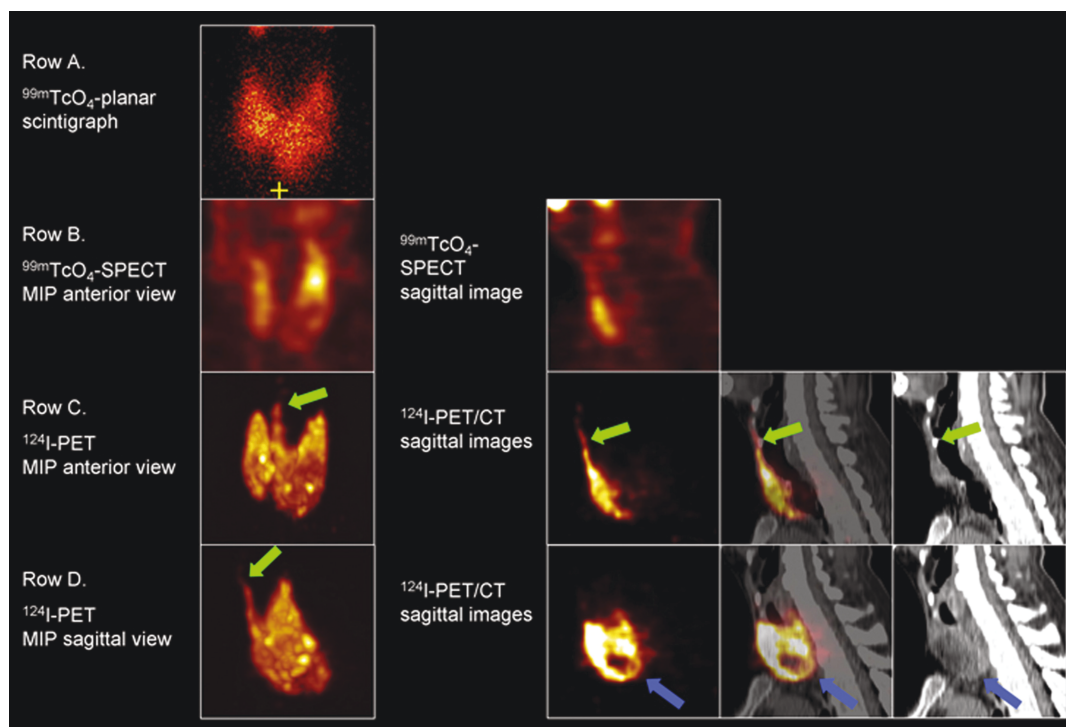
Lastly, the greater ability of the CT component of  $^{124}\text{I}$ -PET/CT to ensure the diagnosis of retrosternal thyroid tissue could more definitively rule in/rule out surgery, the first-line therapy when such tissue is distended.<sup>6,28–30</sup> Nonetheless, these benefits remain theoretical until they are prospectively evaluated in outcome studies. Moreover,  $^{124}\text{I}$ -PET/CT and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT/CT should be compared to clarify their roles where both are available or one or the other could be added.

Further, 2 drawbacks of  $^{124}\text{I}$ -PET/(CT) relative to  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate scintigraphy should be noted. For one, even a very small  $^{124}\text{I}$  activity (1 MBq/0.027 mCi) is substantially costlier than are standard activities of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate. This factor may limit  $^{124}\text{I}$ -PET/(CT) usage. Secondly, the total patient radiation exposure of our  $^{124}\text{I}$ -PET/CT protocol was more than eightfold that of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate. Assuming 25% thyroid uptake of 1 MBq (0.027 mCi)

**TABLE 4.** Detectability of the Lobus Pyramidalis or Retrosternal Portion of the Thyroid Gland According to Nuclear Medicine Modality in 21 Patients With Benign Thyroid Diseases

Anatomic Site	Number of Patients With Defined Site by:		P
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT	$^{124}\text{I}$ -PET/(CT)	
Lobus pyramidalis	1	12	<0.001
Retrosternal portion of thyroid*	1	7	<0.05

\*Based on the CT image in the case of the  $^{124}\text{I}$ -PET/(CT); based on marking the jugulum in the case of the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate modalities.  
CT, computed tomography; PET, positron emission tomography; SPECT, single-photon emission computed tomography.



**FIGURE 5.** Comparison of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy (Row A),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT (Row B),  $^{124}\text{I}$ -PET and  $^{124}\text{I}$ -PET/CT (Row C), and 2D ultrasonography (Row D) in a 62-year-old male patient with nontoxic nodular goiter (volume 120 mL, TSH 0.60 mIU/L, no pharmacotherapy). The lobus pyramidalis or the retrosternal portion of the thyroid gland are not clearly depicted on the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT scans, but are well defined on  $^{124}\text{I}$ -PET and  $^{124}\text{I}$ -PET/CT images (green and blue arrows, respectively).

$^{124}\text{I}$ , the exposure is  $\sim 6.5$  mSv for the PET procedure, while the low-dose CT component contributes  $\sim 0.3$  mSv, for a total of  $\sim 6.8$  mSv. Assuming less than 3% thyroid uptake of 60 MBq (1.62 mCi)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate, scintigraphy with that isotope would entail  $\sim 0.8$  mSv/procedure of radiation exposure. This difference may limit the applicability of  $^{124}\text{I}$ -PET/CT in benign thyroid diseases.  $^{124}\text{I}$ -PET/CT should probably be reserved for cases with ambiguous  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate scintigraphic findings, or for patients scheduled for radioiodine therapy. In this latter setting, the  $\sim 6.8$  mSv  $^{124}\text{I}$ -PET/CT dose would provide negligible incremental radiation exposure. However, increased accuracy in measuring the area targeted for therapy could either increase the likelihood of selecting a sufficient activity or avoid over-treatment. Indeed, prevention of an excessive therapeutic activity could achieve a net reduction of radiation exposure despite use of  $^{124}\text{I}$ -PET/CT.

This study has certain limitations, most notably the relatively small cohort, the lack of sample size calculation, and the fact that the  $^{124}\text{I}$ -PET/CT and 3D ultrasonography were performed prospectively in relation to clinical studies and the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT was performed additionally for special assessment, but the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy and 2D ultrasonography were performed routinely. A clinical study without these limitations is needed to confirm the present results.

Additionally, as noted earlier, the present comparison did not include  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT/CT, which is not yet widely available in Europe. Regarding detection of retrosternal thyroid tissue, the lack of simultaneous morphological imaging with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT may have biased our findings towards  $^{124}\text{I}$ -PET.

Our comparison also did not include  $^{123}\text{I}$  scintigraphy. The use of this modality to image thyroid nodules is not recommended in

German guidelines,<sup>3,26</sup> and relative to  $^{124}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$  has the disadvantages of a much shorter half-life ( $\sim 13$  hours vs.  $\sim 4$  days), complicating logistics, and greater cost ( $\sim 21$  euros/administration vs.  $\sim 9$ – $\sim 14$  euros/administration at our clinic).

In conclusion, this pilot comparison suggests that low-activity  $^{124}\text{I}$ -PET performed together with (low-dose) CT has superior sensitivity to that of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate planar scintigraphy or  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate-SPECT in functional thyroid imaging in patients with benign thyroid disorders.  $^{124}\text{I}$ -PET detected significantly more total focal findings (“hot spots” plus “cold spots”) and visualized significantly smaller nodules, although the clinical relevance of the latter is uncertain. In patients with biochemical hyperthyroidism and functional focal findings,  $^{124}\text{I}$ -PET/CT identified a greater autonomous area and anatomical pathology in significantly more patients. A confirmatory comparative study is warranted.

Ultimately,  $^{124}\text{I}$ -PET/CT may provide clinical benefit in benign thyroid disorders, albeit less extensively than in thyroid cancer. These benefits would include more accurate planning of radioiodine therapy activities and a more exact diagnosis of retrosternal extension when  $^{123}\text{I}$ -SPECT/CT is unavailable. Moreover, the low-dose CT component may allow evaluation of adjacent structures, eg, the trachea and esophagus.

## REFERENCES

1. Luster M, Verburg FA, Scheidhauer K. Diagnostic imaging work up in multinodular goiter. *Minerva Endocrinol.* 2010;35:153–159.
2. Giovannella L, Ceriani L, Ghelfo A. Second-generation thyrotropin receptor antibodies assay and quantitative thyroid scintigraphy in autoimmune hyperthyroidism. *Horm Metab Res.* 2008;40:484–486.

3. Garcia EV. Physical attributes, limitations, and future potential for PET and SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2011;19(suppl 1):S19–S29.
4. Zaidi H. Comparative methods for quantifying thyroid volume using planar imaging and SPECT. *J Nucl Med*. 1996;37:1421–1426.
5. Franken PR, Guglielmi J, Vanhove C, et al. Distribution and dynamics of (99m)Tc-pertechnetate uptake in the thyroid and other organs assessed by single-photon emission computed tomography in living mice. *Thyroid*. 2010;20:519–526.
6. Shah PJ, Bright T, Singh SS, et al. Large retrosternal goitre: a diagnostic and management dilemma. *Heart Lung Circ*. 2006;15:151–152.
7. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000;41:1369–1379.
8. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004;351:1764–1771.
9. Freudenberg L, Jentzen W, Goerges R, et al. 124I-PET dosimetry in advanced differentiated thyroid cancer. Therapeutic impact. *Nuklearmedizin*. 2007;46:121–128.
10. Freudenberg LS, Jentzen W, Marlowe RJ, et al. 124-iodine positron emission tomography/computed tomography dosimetry in pediatric patients with differentiated thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115:690–693.
11. Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, et al. Patient-specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med*. 2004;45:1366–1372.
12. Lubberink M, Abdul Fatah S, Brans B, et al. The role of (124)I-PET in diagnosis and treatment of thyroid carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;52:30–36.
13. Kolbert KS, Pentlow KS, Pearson JR, et al. Prediction of absorbed dose to normal organs in thyroid cancer patients treated with 131I by use of 124I PET and 3-dimensional internal dosimetry software. *J Nucl Med*. 2007;48:143–149.
14. Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, et al. Optimized 124I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2008;49:1017–1023.
15. Jentzen W, Hobbs RF, Stahl A, et al. Pre-therapeutic (124)I PET/(CT) dosimetry confirms low average absorbed doses per administered (131)I activity to the salivary glands in radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:884–895.
16. Hobbs RF, Wahl RL, Lodge MA, et al. 124I PET-based 3D-RD dosimetry for a pediatric thyroid cancer patient: real-time treatment planning and methodologic comparison. *J Nucl Med*. 2009;50:1844–1847.
17. Eschmann SM, Reischl G, Bilger K, et al. Evaluation of dosimetry of radioiodine therapy in benign and malignant thyroid disorders by means of iodine-124 and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:760–767.
18. Herzog H, Tellman L, Qaim SM, et al. PET quantitation and imaging of the non-pure positron-emitting iodine isotope 124I. *Appl Radiat Isot*. 2002;56:673–679.
19. Jentzen W, Weise R, Kupferschlag J, et al. Iodine-124 PET dosimetry in differentiated thyroid cancer: recovery coefficient in 2D and 3D modes for PET/(CT) systems. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:611–623.
20. Freudenberg LS, Antoch G, Jentzen W, et al. Value of (124)I-PET/CT in staging of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol*. 2004;14:2092–2098.
21. Freudenberg LS, Fromke C, Petrich T, et al. Thyroid remnant dose: 124I-PET/CT dosimetric comparison of rhTSH versus thyroid hormone withholding before radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118:393–399.
22. Freudenberg LS, Jentzen W, Petrich T, et al. Lesion dose in differentiated thyroid carcinoma metastases after rhTSH or thyroid hormone withdrawal: (124)I PET/CT dosimetric comparisons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:2267–2276.
23. Freesmeyer M, Darr A, Schierz JH, et al. 3D ultrasound DICOM data of the thyroid gland. First experiences in exporting, archiving, second reading and 3D processing. *Nuklearmedizin*. 2012;51:73–78.
24. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, et al. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:1349–1356.
25. Nygaard B, Nygaard T, Court-Payen M, et al. Thyroid volume measured by ultrasonography and CT. *Acta Radiol*. 2002;43:269–274.
26. Dietlein M, Dressler J, Grunwald F, et al. [Guideline for radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 4)]. *Nuklearmedizin*. 2007;46:220–223.
27. Spencer RP, Scholl RJ, Erbay N. Tc-99m pertechnetate thyroid images in hyperthyroidism. Size, distribution, and presence of a pyramidal lobe. *Clin Nucl Med*. 1997;22:519–522.
28. Machado NO, Grant CS, Sharma AK, et al. Large posterior mediastinal retrosternal goiter managed by a transcervical and lateral thoracotomy approach. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59:507–511.
29. Kilic D, Findikcioglu A, Ekici Y, et al. When is transthoracic approach indicated in retrosternal goiters? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17:250–253.
30. Kadhim AL, Sheahan P, Timon C. Management of life-threatening airway obstruction caused by benign thyroid disease. *J Laryngol Otol*. 2006;120:1038–1041.



## 5. Diskussion

Die Diagnostik des Schilddrüsenstoffwechsels mit Hilfe von Radioisotopen ist eine der ältesten Untersuchungstechniken auf dem Gebiet der Nuklearmedizin. Die Anfänge reichen bis in das Jahr 1938 (Schicha und Schober 2007) zurück und erste Publikationen erfolgten 1941 (Hertz und Roberts 1942). Dabei wurden zunächst Messungen unter Anwendung von Szintillationssonden mit dem Radioisotop Jod<sup>131</sup> durchgeführt. Dieses zeichnet sich - wie alle Jodisotope - durch eine hohe spezifische Aufnahme (Uptake) in die Schilddrüse aus. Erste szintigraphische Aufnahmen (planare Aufnahmetechnik) erfolgten 1951 (Taylor und Stewart 1951, Anger 1964), wodurch topographische Zuordnungen der Schilddrüsenfunktion möglich wurden. Da der maximale Jod<sup>131</sup>-Uptake ca. 18 bis 24 Stunden nach Applikation eintritt, wurde die Szintigraphie in der Regel erst am Folgetag durchgeführt. Die hohe Gammaenergie des Jod<sup>131</sup> bewirkt eine vergleichsweise begrenzte Bildqualität des Szintigramms. Darüber hinaus steht seit dem Jahr 1974 mit Jod<sup>123</sup> ein weiteres Jodisotop zur Verfügung, welches sich durch die bessere Bildgüte sowie die geringere Strahlenbelastung bei allerdings vergleichsweise hohen Kosten auszeichnet (Hermann et al. 1975). 1962 wurde erstmals <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> zur Schilddrüsenszintigraphie eingesetzt, welches seit den 70er Jahren eine breite Anwendung in der Praxis findet (Borner et al. 1967, Giovanella et al. 2008). Dadurch konnte eine geringere Strahlenbelastung sowie eine verbesserte Bildqualität durch die höhere Ortsauflösung ermöglicht werden. <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> wird - wie Jodid - durch den Natriumjodid-Symporter von den Schilddrüsenfollikelzellen aktiv aus der Blutbahn im Sinne einer Jodisation aufgenommen. Die Jodination, das heißt, der Einbau in die Tyrosinreste des Thyreoglobulins wie beim Jod, erfolgt jedoch nicht. Die planare Szintigraphie mit <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> stellt heute die Standarddiagnostik dar (Hotze und Schumm-Draeger 2003), wobei auch Schnittbilduntersuchungen mit SPECT möglich sind, welche aber selten angewandt werden (Garcia 2012, Zaidi 1996). Ein weiterer Vorteil dieser Technik liegt im zeitlichen Ablauf der Untersuchung, da Injektion und Aufzeichnung innerhalb von 5 bis 25 Minuten stattfinden (Dietlein et al. 1999). Ungeachtet dieser Vorteile hat die Szintigraphie mit <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> Limitationen, zum Beispiel den geringen spezifischen Technetium-Uptake der Schilddrüse und die vergleichsweise niedrige Energie der emittierten Gammastrahlung, welche zu einer hohen Absorption im Sternum und konsekutiv ungenügender Darstellbarkeit und

Quantifizierbarkeit von retrosternalem und intrathorakalem Schilddrüsengewebe führt (Shah et al. 2006). Ebenso beeinflusst der methodisch bedingt oft wechselnde Abstand des Patienten zur Gammakamera das Untersuchungsergebnis nachteilig.

Bei allen szintigraphischen Verfahren ist bisher keine direkte Korrelation zur morphologischen Bildgebung im Sinne einer Hybridbildgebung möglich. Die Befundung erfolgt in der Regel durch einen „side by side“ Vergleich mit dem Ultraschall.

Ausgehend von der Annahme, dass mit dem Positronenemitter Jod<sup>124</sup> erstens eine höhere Bildgüte durch die Optimierung von Ortsauflösung und Bildkontrast möglich wird, dass zweitens durch die höhere Energie sowie die CT-Transmissionskorrektur weniger Absorptionseffekte entstehen und dass drittens durch den hohen spezifischen Uptake sowie die große Messempfindlichkeit des PET sehr geringe Mengen Jod<sup>124</sup> für eine adäquate Bildgebung genügen, wurde in der vorliegenden Arbeit der Stellenwert des Jod<sup>124</sup>-PET als Niedrig-Aktivitäts / Niedrigdosis-PET/CT in der Schilddrüsendiagnostik untersucht. Evaluiert werden sollte, ob mit PET (i) im Vergleich zur planaren <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>-Szintigraphie, respektive <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>-SPECT ein Informationsverlust eintritt, das heißt, ob Gleichwertigkeit der Methoden vorliegt sowie ob (ii) zusätzliche Informationen durch PET, respektive CT gewonnen werden können, das heißt, ob ein diagnostischer Zugewinn vorliegt.

Die wenigen vorhandenen Studien zu Jod<sup>124</sup>-PET (-/CT) bei Schilddrüsenerkrankungen betreffen den Stellenwert beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Freudenberg et al. 2007a, Eschmann et al. 2002, Herzog et al. 2002, Jentzen et al. 2008b, Freudenberg et al. 2004). Obwohl sich die Indikationen des PET/CT zunehmend auch auf gutartige Krankheitsbilder erstrecken (Aoki et al. 2003, Beckers et al. 2004, Brodmann et al. 2004), ist der Stellenwert von Jod<sup>124</sup> bei benignen Schilddrüsenerkrankungen nur in einer Studie, und hier nur in einem Teilkapitel, betrachtet worden. Dabei wurden 12 Patienten mit gutartigen Schilddrüsenerkrankungen intratherapeutisch im Rahmen einer Radiojodtherapie vergleichsweise hohe Aktivitäten von 30 bis 40 MBq Jod<sup>124</sup> appliziert (Eschmann et al. 2002). Ziel war es, den intratherapeutischen Jod<sup>131</sup>-Uptake mit dem des Jod<sup>124</sup>-PET zu vergleichen, wobei eine gute Korrelation der Messwerte mit  $R^2 = 0,826$  zu verzeichnen war (Eschmann et al. 2002). Hinsichtlich der erzielten Bildqualität sowie eines Vergleiches zur konventionellen Standardbildgebung wurden jedoch keine Analysen durchgeführt.

### **5.1 Diskussion der vergleichenden Betrachtung von planarer $^{99m}\text{TcO}_4$ -Szintigraphie, $^{99m}\text{TcO}_4$ -SPECT und Jod $^{124}$ -Niedrigdosis-PET/CT**

Im untersuchten Patientengut waren mit PET sowohl alle fokalen Befunde der planaren  $^{99m}\text{TcO}_4$ -Szintigraphie als auch alle  $^{99m}\text{TcO}_4$ -SPECT-Befunde reproduzierbar. Dies galt sowohl für die Mehrspeicherungen, als auch für Minderspeicherungen und Speicherdefekte. Folglich kam es bei keinem Patienten zu einem Informationsverlust im Vergleich zu den konventionellen Verfahren. Ausgehend von diesem Ergebnis ist die Jod $^{124}$ -Niedrigdosis-PET/CT hinsichtlich des Auffindens fokaler Befunde als mindestens gleichwertig zu betrachten.

Darüber hinaus ließen sich mit PET signifikant mehr fokale Mehrspeicherungen abgrenzen im Vergleich zu den herkömmlichen Untersuchungsverfahren. Hinsichtlich der Minderspeicherungen war dieser Effekt zwar als Trend, jedoch nicht statistisch signifikant nachweisbar. Da die im PET zusätzlich erfassten Mehrspeicherungen signifikant kleinere Volumina und Durchmesser zeigten, ist die höhere Sensitivität auf die bessere Ortsauflösung des PET zurückzuführen. In wie weit ein besserer Bildkontrast zusätzlich dazu beiträgt, lässt sich anhand der Daten nicht analysieren.

Eine wichtige Frage der Arbeit war, ob die zusätzlich diagnostizierten PET-Läsionen originären Schilddrüsenpathologien entsprechen oder ob sie ganz oder teilweise im Sinne falsch positiver Befunde vorgetäuscht sind. Deshalb wurde retrospektiv ermittelt, ob sich eine morphologische Entsprechung im Ultraschall und im Niedrigdosis-CT auffinden ließ. Da ein Teil der Patienten zwischenzeitlich einer Radiojodtherapie unterzogen worden war beziehungsweise ein anderer Teil für Untersuchungen nicht mehr zur Verfügung stand, war eine gezielte erneute Ultraschall-Untersuchung nicht sinnvoll beziehungsweise möglich. Deshalb wurden einerseits die vorhandenen Standard-Ultraschall-Dokumentationen und andererseits die im Rahmen einer weiteren Arbeit durchgeführten und im Klinik-Picture Archiving and Communication System (PACS) archivierten Ultraschall-3D-Scans retrospektiv bezüglich des Auffindens knotiger Befunde ausgewertet (Freemeyer et al. 2012). Die Bewertung erfolgte hinsichtlich des Ultraschalls als side-by-side Analyse und bezüglich des Niedrigdosis-CT in Hybriddarstellung auf einer multimodalen Auswertekonsole.

## **5.2 Erkenntniszugewinn durch Jod<sup>124</sup>-Niedrigdosis-PET/CT**

Während die in der planaren <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>-Szintigraphie und im <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>-SPECT gesehenen Befunde immer eine Ultraschallentsprechung fanden, zeigten die zusätzlichen PET-Befunde bei retrospektiver Auswertung in ca. 92% der Fälle ein sonographisches Korrelat. Diese Tatsache spricht dafür, dass die Befunde tatsächlich strukturellen Veränderungen der Schilddrüse entsprechen. Mindestens bei diesen PET-Befunden ist ein diagnostischer Zugewinn anzunehmen. Für die übrigen 8% kann nicht entschieden werden, ob es sich um falsch-positive PET-Befunde oder um sehr kleine, im Ultraschall nicht erfasste beziehungsweise dokumentierte knotige Befunde handelte. Potentielle Ursachen für eine fehlende Entsprechung im Ultraschall sind dahingehend möglich, dass der hinzugezogene mechanisch geschwenkte statische 3D-Ultraschall mit konvexem Sondenarray aufgrund dessen derzeit noch limitierten Bildqualität (Merz 1997) diagnostisch nicht völlig gleichwertig zum leitliniengerechten Ultraschall mit hochfrequenten Linearsonden war. Allerdings hatte sich die retrospektive Betrachtung der 3-dimensionalen Ultraschall-Datensätze in den drei Standardebenen transaxial, coronar und sagittal als hilfreich erwiesen, um knotige Befunde zu erkennen und die räumliche Korrelation zum PET herzustellen. Beim im Rahmen der Evaluierung für die Radiojodtherapie, also vor dem PET/CT, durchgeführten Standard-Ultraschall wiederum waren Befunde, die deutlich kleiner als 1cm waren, möglicherweise nicht vollständig dokumentiert worden. Unveröffentlichte Ergebnisse zur Fusionsbildgebung mit navigiertem Ultraschall mittels hochfrequenter linearer Matrixsonde und Jod<sup>124</sup>-PET bei einer anderen Patientengruppe liefern Hinweise, dass bei optimaler Registrierung der Datensätze nahezu immer ein morphologisches Korrelat der Jod<sup>124</sup>-Mehrspeicherungen im Ultraschall aufgefunden wird. Bei einer prospektiven Validierung der Methode sollte zeitnah nach dem PET/CT die gezielte Ultraschall-Untersuchung auf hohem Niveau erfolgen.

Allgemein bekannt ist, dass die CT-Untersuchung der Schilddrüse aufgrund des mangelnden Weichteilkontrastes der klassischen Sonographie unterlegen ist (Shetty et al. 2006, Nygaard et al. 2002). In Übereinstimmung damit konnte in der vorliegenden Arbeit bei 47,8% der Mehr- und Minderspeicherungen ein knotiger CT-Befund zugeordnet werden, insbesondere wenn diese zystisch oder verkalkt waren. Bezüglich der 8% im Ultraschall nicht zu klärenden und mutmaßlich sehr kleinen



PET-Befunde ergaben sich im CT keine weiteren Aspekte. Letztlich ließ sich in Übereinstimmung mit der Literatur mit Niedrigdosis-CT deutlich seltener ein morphologisches Korrelat der PET-Befunde finden als im Ultraschall. Deshalb lassen die Ergebnisse erwartungsgemäß die Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse auch bei der Durchführung einer Jod<sup>124</sup>-Niedrigdosis-PET/CT unentbehrlich erscheinen.

### **5.3 Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich einer therapeutischen Relevanz**

Die Daten wurden auch hinsichtlich einer potentiellen therapeutischen Relevanz ausgewertet, da mit PET zahlreiche zusätzliche Mehrspeicherungen gefunden wurden, die kleinen autonomen Adenomen entsprachen. Bei der Betrachtung der 17 laborchemisch hyperthyreoten Patienten, die fokale Autonomiebefunde aufwiesen, kam es durch die im PET zusätzlich gesehenen Mehrspeicherungen zu einer Vergrößerung des hypothetisch zu therapierenden Volumens um durchschnittlich 21,9%. Da das autonome Volumen linear in die Aktivitätskalkulation mittels Marinelli-Formel (Marinelli et al. 1948, Eschmann et al. 2002, Dietlein et al. 2007b) eingeht, wäre die benötigte therapeutische Aktivitätsmenge höher ausgefallen. Eine mögliche Konsequenz der Daten könnte mithin in der Vermeidung einer moderaten Unterschätzung der benötigten Therapieaktivitätsmenge liegen. Somit hätte der Informationszugewinn durch PET Auswirkungen auf die Planung der definitiven Therapie gehabt.

Aufgrund der Absorption des Sternum und der niedrigen Energie von <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> kann sich ein retrosternaler Schilddrüsenanteil in der planaren <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>-Szintigraphie dem Nachweis entziehen (Delorme und Hoffner 2003). Eine anatomische Korrelation ist hier nur indirekt durch Markierungen des Jugulum auf der planaren <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>-Szintigraphie möglich (Delorme und Hoffner 2003). Sonographisch ist die Beurteilbarkeit eines retrosternalen Schilddrüsenanteils ebenfalls erschwert (Blank und Braun 2007). Ein Vorteil der CT-Untersuchung liegt hingegen in der sicheren Detektion von retrosternalem Schilddrüsengewebe (Kilic et al. 2011). Dies konnte im Patientengut aufgrund der signifikant häufigeren Detektion eines retrosternalen Anteils durch PET/CT im Vergleich zur planaren <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>-Szintigraphie bestätigt werden. Mittels der CT-Komponente des Jod<sup>124</sup>-Niedrigdosis-PET/CT ist folglich eine Objektivierung der Diagnose eines retrosternalen Anteils möglich. Dies hat erhebliche therapeutische Relevanz, da im Falle eines ausgedehnten retrosternalen

Schilddrüsengewebsanteiles eine operative Intervention Therapie der ersten Wahl ist (Machado et al. 2011, Kadhim et al. 2006).

Darüber hinaus wurde am Beispiel des Lobus pyramidalis untersucht, inwieweit sich weitere, ergänzende Details der Schilddrüse im PET abgrenzen lassen. In der Regel ist die Darstellbarkeit des Lobus pyramidalis im Szintigramm auf verdickte Befunde begrenzt (Spencer et al. 1997), wobei die vorteilhaften Eigenschaften der PET eine höhere Detailerkennbarkeit vermuten lassen. In Übereinstimmung hierzu ließ sich im Patientengut der Lobus pyramidalis im PET statistisch häufiger erkennen als in der planaren  $^{99m}\text{TcO}_4$ -Szintigraphie /  $^{99m}\text{TcO}_4$ -SPECT. Obwohl diesem Ergebnis aus nuklearmedizinischer Sicht nur geringe therapeutische Relevanz zukommt, ist es geeignet, die überlegene Bildgüte des PET zu illustrieren. Darüber hinaus können in der präoperativen Situation im Falle eines besonders großen und / oder weit nach kranial reichenden Lobus pyramidalis dem Chirurgen wichtige Hinweise gegeben werden.

Ein weiteres Ergebnis der Arbeit war, dass die zentral photopenischen Areale fokaler Mehrspeicherungen im Sinne einer regional differenzierten Binnenfunktion mittels PET/CT signifikant häufiger erkennbar waren als mit planarer  $^{99m}\text{TcO}_4$ -Szintigraphie oder  $^{99m}\text{TcO}_4$ -SPECT. Dabei handelte es sich nicht nur um partiell zystische, sondern auch um vollständig solide Befunde. Letzteres könnte als möglichen Ausdruck einer beginnenden Degeneration, zum Beispiel als Vorstufe einer zystischen Transformation von Teilen eines Knotens, bewertet werden. Eine funktionell differenzierte Binnen-Topographie von Knoten findet in derzeitigen Therapiestrategien keinen Niederschlag, so dass sich keine Konsequenzen ergeben. Bei großen Adenomen ist allerdings eine Reduktion des behandlungspflichtigen Volumens zu erwägen.

Auch die Ergebnisse bezüglich des Lobus pyramidalis und der differenzierten Funktionstopographie von hyperfunktionellen Knoten sind auf die überlegene Ortsauflösung und wahrscheinlich auch auf den besseren Bildkontrast der PET-Untersuchung zurückzuführen.

Von verschiedenen Arbeitsgruppen konnte gezeigt werden, dass ein Erkenntniszugewinn der CT-Untersuchung in der Beziehung der Schilddrüse zu den Nachbarorganen besteht (Weber et al. 2000, Sato und Togashi 2009, Seo et al. 2010, Som et al. 1981). Mit den etablierten Untersuchungsmethoden Sonographie und Szintigraphie sind kaum Beurteilungen diesbezüglich möglich. Große Strumen

führen häufig zu einer Verlagerung beziehungsweise zu einer Einengung von Trachea und Oesophagus (Anders 1998). Mit der CT-Komponente des PET/CT wird die Erfassung solcher Befunde möglich. Obwohl dies nicht Gegenstand der Arbeit war, stellt es einen potentiellen weiteren Benefit der PET/CT-Technik dar.

## 6. Schlussfolgerung

Die Jod<sup>124</sup>-Niedrigdosis-PET/CT zeigt in der Schilddrüsendiagnostik eine höhere Sensitivität in der Erfassung stoffwechselaktiver „heißer“ Knoten im Vergleich zu den szintigraphischen Untersuchungsmethoden unter Anwendung von <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>. Statistisch belegbare Verbesserungen betreffen sowohl die Gesamtzahl der mehrspeichernden Einzelbefunde als auch der Charakterisierung der Binnenstruktur dieser Mehrspeicherungen (photopenischer Anteil).

Darüber hinaus bestehen Vorteile in der Kombination von PET mit CT im Sinne einer besseren Beurteilbarkeit der morphologischen Ausdehnung der Schilddrüse (zum Beispiel Erfassung von retrosternalem Schilddrüsengewebe) sowie deren Beziehung zu den Nachbarorganen (zum Beispiel Verlagerung oder Einengung der Trachea).

Im Vergleich zur Schilddrüsenszintigraphie mit <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> verursacht die Jod<sup>124</sup>-Niedrigdosis-PET/CT eine etwas höhere, jedoch vergleichsweise geringe Strahlenbelastung. Allerdings relativiert sich diese höhere Exposition im untersuchten Patientengut durch die nachfolgende Radiojodbehandlung mit Jod<sup>131</sup> in therapeutischer Dosierung.

Es lässt sich vermuten, dass durch Jod<sup>124</sup>-Niedrigdosis-PET/CT eine validere prätherapeutische Dosimetrie durch die präzisere Bestimmung der maximalen Speicherfähigkeit und die genauere Ermittlung des zu behandelnden Volumens ermöglicht wird. Zu dieser Fragestellung sind allerdings weiterführende Untersuchungen erforderlich.

## 7. Literaturverzeichnis

- Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, Rago T, Grasso L, Valeriano R, Balestrieri A, Pinchera A. 1999. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab*, 84 (2):561-566.
- Anders HJ. 1998. Compression syndromes caused by substernal goitres. *Postgrad Med J*, 74 (872):327-329.
- Anger HO. 1964. Scintillation Camera with Multichannel Collimators. *J Nucl Med*, 5:515-531.
- Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Takagishi K, Tokunaga M, Koyama Y, Sato N, Endo K. 2003. FDG-PET for preoperative differential diagnosis between benign and malignant soft tissue masses. *Skeletal Radiol*, 32 (3):133-138.
- Atkins HL. 1971. Technetium-99m pertechnetate uptake and scanning in the evaluation of thyroid function. *Semin Nucl Med*, 1 (3):345-355.
- Bahre M, Hilgers R, Lindemann C, Emrich D. 1988. Thyroid autonomy: sensitive detection in vivo and estimation of its functional relevance using quantified high-resolution scintigraphy. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 117 (2):145-153.
- Beckers C, Ribbens C, Andre B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, Kaiser MJ, Hustinx R, Foidart J, Malaise MG. 2004. Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*, 45 (6):956-964.
- Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. 2000. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*, 41 (8):1369-1379.
- Blank W, Braun B. 2007. Sonography of the thyroid--Part 1. *Ultraschall Med*, 28 (6):554-568; quiz 570-554.
- Blank W, Muller T, Braun B. 2012. [Thyroid nodules - how to proceed?]. *Praxis (Bern 1994)*, 101 (18):1167-1173.
- Borner W, Rauh E, Lautsch M, Moll E. 1967. [Diagnosis of the tongue thyroid gland with 99mTc-pertechnetate]. *Med Welt*, 39:2282-2286.
- Brodmann M, Lipp RW, Passath A, Seinost G, Pabst E, Pilger E. 2004. The role of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries. *Rheumatology (Oxford)*, 43 (2):241-242.
- Darr AM, Opfermann T, Niksch T, Driesch D, Marlowe RJ, Freesmeyer M. 2013. Low-Activity 124I-PET/Low-Dose CT Versus 99mTc-Pertechnetate Planar Scintigraphy or 99mTc-Pertechnetate Single-Photon Emission Computed Tomography of the Thyroid: A Pilot Comparison. *Clin Nucl Med*.

- Delorme S, Hoffner S. 2003. [Diagnosis of thyroid disease. Part 2: thyroid gland nodes, diagnosis and treatment of thyroid carcinoma]. *Radiologe*, 43 (2):179-194; quiz 194-175.
- Derwahl M, Studer H. 2002. Hyperplasia versus adenoma in endocrine tissues: are they different? *Trends Endocrinol Metab*, 13 (1):23-28.
- Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Leisner B, Reiners C, Schicha H, Deutsche Gesellschaft für N, Deutsche Gesellschaft für Medizinische P. 2007a. [Procedure guideline for thyroid scintigraphy (version 3)]. *Nuklearmedizin*, 46 (5):203-205.
- Dietlein M, Dressler J, Joseph K, Leisner B, Moser E, Reiners C, Rendl J, Schicha H, Schober O. 1999. [Guidelines in thyroid diagnosis]. *Nuklearmedizin*, 38 (6A):215-218.
- Dietlein M, Dressler J, Grunwald F, Leisner B, Moser E, Reiners C, Schicha H, Schneider P, Schober O, Deutsche Gesellschaft für N. 2007b. [Guideline for radioiodine therapy for benign thyroid diseases (version 4)]. *Nuklearmedizin*, 46 (5):220-223.
- Eschmann SM, Reischl G, Bilger K, Kupferschlager J, Thelen MH, Dohmen BM, Besenfelder H, Bares R. 2002. Evaluation of dosimetry of radioiodine therapy in benign and malignant thyroid disorders by means of iodine-124 and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29 (6):760-767.
- Franken PR, Guglielmi J, Vanhove C, Koulibaly M, Defrise M, Darcourt J, Pourcher T. 2010. Distribution and dynamics of (99m)Tc-pertechnetate uptake in the thyroid and other organs assessed by single-photon emission computed tomography in living mice. *Thyroid*, 20 (5):519-526.
- Freesmeyer M, Darr A, Schierz JH, Schleussner E, Wiegand S, Opfermann T. 2012. 3D ultrasound DICOM data of the thyroid gland. First experiences in exporting, archiving, second reading and 3D processing. *Nuklearmedizin*, 51 (3):73-78.
- Freudenberg LS, Jentzen W, Marlowe RJ, Koska WW, Luster M, Bockisch A. 2007a. 124-iodine positron emission tomography/computed tomography dosimetry in pediatric patients with differentiated thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 115 (10):690-693.
- Freudenberg LS, Jentzen W, Gorges R, Petrich T, Marlowe RJ, Knust J, Bockisch A. 2007b. 124I-PET dosimetry in advanced differentiated thyroid cancer: therapeutic impact. *Nuklearmedizin*, 46 (4):121-128.
- Freudenberg LS, Jentzen W, Petrich T, Fromke C, Marlowe RJ, Heusner T, Brandau W, Knapp WH, Bockisch A. 2010a. Lesion dose in differentiated thyroid carcinoma metastases after rhTSH or thyroid hormone withdrawal: 124I PET/CT dosimetric comparisons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37 (12):2267-2276.
- Freudenberg LS, Antoch G, Jentzen W, Pink R, Knust J, Gorges R, Müller SP, Bockisch A, Debatin JF, Brandau W. 2004. Value of (124)I-PET/CT in staging of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol*, 14 (11):2092-2098.

- Freudenberg LS, Fromke C, Petrich T, Marlowe RJ, Koska WW, Brandau W, Eising EG, Knust EJ, Bockisch A, Jentzen W. 2010b. Thyroid remnant dose: 124I-PET/CT dosimetric comparison of rhTSH versus thyroid hormone withholding before radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 118 (7):393-399.
- Garcia EV. 2012. Physical attributes, limitations, and future potential for PET and SPECT. *J Nucl Cardiol*, 19 Suppl 1:S19-29.
- Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A. 2008. Second-generation thyrotropin receptor antibodies assay and quantitative thyroid scintigraphy in autoimmune hyperthyroidism. *Horm Metab Res*, 40 (7):484-486.
- Hampel R, Beyersdorf-Radeck B, Below H, Demuth M, Seelig K. 2001. [Urinary iodine levels within normal range in German school-age children]. *Med Klin (Munich)*, 96 (3):125-128.
- Hegedus L. 2004. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*, 351 (17):1764-1771.
- Hermann HJ, Ammon J, Winkel K, Haubold U. 1975. [Clinical application of iodine 123 with special consideration of radionuclide purity, measuring accuracy and radiation dose(author's dose)]. *Rofo*, 122 (5):456-461.
- Hertz S, Roberts A. 1942. Radioactive Iodine as an Indicator in Thyroid Physiology. V. The Use of Radioactive Iodine in the Differential Diagnosis of Two Types of Graves' Disease. *J Clin Invest*, 21 (1):31-32.
- Herzog H, Tellman L, Qaim SM, Spellerberg S, Schmid A, Coenen HH. 2002. PET quantitation and imaging of the non-pure positron-emitting iodine isotope 124I. *Appl Radiat Isot*, 56 (5):673-679.
- Hobbs RF, Wahl RL, Lodge MA, Javadi MS, Cho SY, Chien DT, Ewertz ME, Esaias CE, Ladenson PW, Sgouros G. 2009. 124I PET-based 3D-RD dosimetry for a pediatric thyroid cancer patient: real-time treatment planning and methodologic comparison. *J Nucl Med*, 50 (11):1844-1847.
- Hotze L-A, Schumm-Draeger P-M. 2003. Schilddrüsenkrankheiten: Diagnostik und Therapie.
- Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A. 2008a. Optimized 124I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*, 49 (6):1017-1023.
- Jentzen W, Hobbs RF, Stahl A, Knust J, Sgouros G, Bockisch A. 2010. Pre-therapeutic (124)I PET(/CT) dosimetry confirms low average absorbed doses per administered (131)I activity to the salivary glands in radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37 (5):884-895.
- Jentzen W, Weise R, Kupferschl ger J, Freudenberg L, Brandau W, Bares R, Burchert W, Bockisch A. 2008b. Iodine-124 PET dosimetry in differentiated thyroid cancer: recovery coefficient in 2D and 3D modes for PET(/CT) systems. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35 (3):611-623.



- Kadhim AL, Sheahan P, Timon C. 2006. Management of life-threatening airway obstruction caused by benign thyroid disease. *J Laryngol Otol*, 120 (12):1038-1041.
- Kilic D, Findikcioglu A, Ekici Y, Alemdaroglu U, Hekimoglu K, Hatipoglu A. 2011. When is transthoracic approach indicated in retrosternal goiters? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 17 (3):250-253.
- Knust EJ, Dutschka K, Weinreich R. 2000. Preparation of  $^{124}\text{I}$  solutions after thermodistillation of irradiated  $^{124}\text{TeO}_2$  targets. *Appl Radiat Isot*, 52 (2):181-184.
- Koc M, Ersoz HO, Akpınar I, Gogas-Yavuz D, Deyneli O, Akalin S. 2002. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 57 (5):621-628.
- Kolbert KS, Pentlow KS, Pearson JR, Sheikh A, Finn RD, Humm JL, Larson SM. 2007. Prediction of absorbed dose to normal organs in thyroid cancer patients treated with  $^{131}\text{I}$  by use of  $^{124}\text{I}$  PET and 3-dimensional internal dosimetry software. *J Nucl Med*, 48 (1):143-149.
- Krohn K, Paschke R. 2002. Somatic mutations in thyroid nodular disease. *Mol Genet Metab*, 75 (3):202-208.
- Krohn K, Fuhrer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, Paschke R. 2005. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev*, 26 (4):504-524.
- Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T. 2008. *Nuklearmedizin*.
- Lubberink M, Abdul Fatah S, Brans B, Hoekstra OS, Teule GJ. 2008. The role of  $(^{124}\text{I})$ -PET in diagnosis and treatment of thyroid carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 52 (1):30-36.
- Luster M, Verburg FA, Scheidhauer K. 2010. Diagnostic imaging work up in multi-nodular goiter. *Minerva Endocrinol*, 35 (3):153-159.
- Machado NO, Grant CS, Sharma AK, al Sabti HA, Kolidyan SV. 2011. Large posterior mediastinal retrosternal goiter managed by a transcervical and lateral thoracotomy approach. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 59 (7):507-511.
- Mahlstedt J, Bähre M, Börner W, Joseph K, Montz R, Reiners C, Schicha H. 1989. Indikationen zur Schilddrüsenszintigraphie. *Nuklearmediziner*, 12:223-228.
- Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. 1948. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther*, 59 (2):260-281.
- Meller J, Becker W. 1998. Scintigraphic evaluation of functional thyroidal autonomy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 106 Suppl 4:S45-51.
- Merz E. 1997. [Current technical possibilities of 3D ultrasound in gynecology and obstetrics]. *Ultraschall Med*, 18 (5):190-195.



- Munoz A, Bernal J. 1997. Biological activities of thyroid hormone receptors. *Eur J Endocrinol*, 137 (5):433-445.
- Nygaard B, Nygaard T, Court-Payen M, Jensen LI, Soe-Jensen P, Gerhard Nielsen K, Fugl M, Hegedus L. 2002. Thyroid volume measured by ultrasonography and CT. *Acta Radiol*, 43 (3):269-274.
- Paschke R, Ludgate M. 1997. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *N Engl J Med*, 337 (23):1675-1681.
- Pentlow KS, Graham MC, Lambrecht RM, Cheung NK, Larson SM. 1991. Quantitative imaging of I-124 using positron emission tomography with applications to radioimmunodiagnosis and radioimmunotherapy. *Med Phys*, 18 (3):357-366.
- Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianou D, Flaris N, Leontsini M, Kourtis A, Avramidis A. 2008. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *J Cancer Res Clin Oncol*, 134 (9):953-960.
- Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, Schumm-Draeger PM. 2004. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: Ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid*, 14 (11):926-932.
- Rendl J, Juhran N, Reiners C. 2001. Thyroid volumes and urinary iodine in German school children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 109 (1):8-12.
- Robinson S, Julyan PJ, Hastings DL, Zweit J. 2004. Performance of a block detector PET scanner in imaging non-pure positron emitters--modelling and experimental validation with 124I. *Phys Med Biol*, 49 (24):5505-5528.
- Sato S, Togashi K. 2009. [Mediastinal goiter extending to tracheal bifurcation; report of a case]. *Kyobu Geka*, 62 (9):836-838.
- Schicha H, Schober O. 2007. *Nuklearmedizin: Basiswissen und Klinische Anwendung*. Stuttgart, New York.
- Seo YL, Yoon DY, Lim KJ, Cha JH, Yun EJ, Choi CS, Bae SH. 2010. Locally advanced thyroid cancer: can CT help in prediction of extrathyroidal invasion to adjacent structures? *AJR Am J Roentgenol*, 195 (3):W240-244.
- Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, Robbins RJ, Larson SM. 2004. Patient-specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med*, 45 (8):1366-1372.
- Shah PJ, Bright T, Singh SS, Lang CM, Pyragius MD, Malycha P, Edwards JR. 2006. Large retrosternal goitre: a diagnostic and management dilemma. *Heart Lung Circ*, 15 (2):151-152.

- Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. 2006. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol*, 187 (5):1349-1356.
- Som PM, Shugar JM, Drazin D, Biller HF. 1981. Some CT findings in occult thyroid disease. *J Comput Assist Tomogr*, 5 (4):516-518.
- Spencer RP, Scholl RJ, Erbay N. 1997. Tc-99m pertechnetate thyroid images in hyperthyroidism. Size, distribution, and presence of a pyramidal lobe. *Clin Nucl Med*, 22 (8):519-522.
- Spitzweg C. 2003. [The sodium-iodide symporter. Pathophysiologic, diagnostic and therapeutic significance]. *Internist (Berl)*, 44 (4):396-402, 404-398, 410-391.
- Spitzweg C. 2004. [The practical relevance of the sodium iodide symporter]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 98 Suppl 5:25-32.
- Spitzweg C, Morris JC. 2002. Sodium iodide symporter (NIS) and thyroid. *Hormones (Athens)*, 1 (1):22-34.
- Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. 2000. Thyroid iodine transport. *Thyroid*, 10 (4):321-330.
- Stalla GK. 2007. *Therapielexikon Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten*.
- Studer H, Derwahl M. 1995. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia--a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev*, 16 (4):411-426.
- Taylor S, Stewart FS. 1951. Distribution of radio-iodine in human thyroid gland. *Lancet*, 2 (6676):232-235.
- Tonacchera M, Vitti P, Agretti P, Ceccarini G, Perri A, Cavaliere R, Mazzi B, Naccarato AG, Viacava P, Miccoli P, Pinchera A, Chiovato L. 1999. Functioning and nonfunctioning thyroid adenomas involve different molecular pathogenetic mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*, 84 (11):4155-4158.
- Tuschy U. 2000. *Latente Hyperthyreosen*.
- Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W. 2003. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*, 13 (8):803-810.
- Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. 2000. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am*, 38 (5):1105-1129.
- Wolff J. 1998. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev*, 50 (1):89-105.
- Zaidi H. 1996. Comparative methods for quantifying thyroid volume using planar imaging and SPECT. *J Nucl Med*, 37 (8):1421-1426.

## **8. Danksagung**

An erster Stelle darf ich Herrn Chefarzt Dr. Martin Freesmeyer für sein Engagement bei der Erstellung der Publikation und für seine sehr ausdauernde, hilfsbereite und immer freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danken.

Weiterhin danke ich meinem Betreuer Herrn Professor Dr. Dietmar Gottschild für seine stetige und freundliche Betreuung während der gesamten Dauer der Arbeit.

Außerdem danke ich Herrn Dr. rer. nat. Thomas Opfermann und Herrn Dr. rer. nat. Tobias Niksch für ihre Beratung und Unterstützung der Arbeit aus naturwissenschaftlicher Sicht.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Herrn Driesch für seine sehr hilfreiche Beratung im Rahmen der statistischen Auswertung der Arbeit.

Zudem danke ich Herrn Robert J. Marlowe, der bei der Erstellung des Manuskriptes mit konstruktiver Kritik maßgeblich beteiligt war.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Andreas Martin Darr  
Geboren am: 22. Februar 1980 in Gotha  
Staatsangehörigkeit: Deutschland

### Schul Ausbildung

09/1986 – 09/1991 Polytechnische Oberschule „Hermann Duncker“ in Gotha - Siebleben  
09/1991 – 07/1998 Gustav-Freytag-Gymnasium in Gotha - Siebleben

### Studium

10/1998 – 09/2003 Vorklinisches und Klinisches Studium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
10/2004 Abschluss des Studiums, Approbation als Arzt

### Beruflicher Werdegang

02/2005 - 03/2005 Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
04/2005 – 11/2005 Stationsarzt im Fachbereich Innere Medizin, MEDIAN – Klinik, Bad Berka  
12/2005 – 03/2007 Assistenzarzt in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Georg-August-Universität Göttingen  
04/2007 – 05/2013 Assistenzarzt in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikum Jena  
seit 06/2013 Facharzt für Nuklearmedizin

### Wissenschaftlicher Werdegang

04/2012 Posterpräsentation im Rahmen der Jahrestagung der DGN 2012 in Bremen: „*First Experiences in the Thyroid Volumetry Based on PACS-Archived 3D Ultrasound Data Sets – Comparison for the Volume Determination in Standard Ultrasound and in Low-Dose-CT*“  
04/2013 Posterpräsentation im Rahmen der Jahrestagung der DGN 2013 in Bremen: „*Low-activity Jod<sup>124</sup>-PET/ low-dose CT vs. <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>-planar scintigraphy of the thyroid: pilot comparison*“  
04/2012 Co-Autor: „*3D ultrasound DICOM data of the thyroid gland. First experiences in exporting, archiving, second reading and 3D processing*“  
07/2013 Co-Autor: „*Potential use of 3-dimensional mechanically swept ultrasonography for the measurement of thyroid volume*“ (bisher unveröffentlicht)

## **10. Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich - Schiller - Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Chefarzt Dr. med. Martin Freesmeyer, Herr Dr. rer. nat. Thomas Opfermann, Herr Dr. rer. nat. Tobias Niksch, Herr Dominik Driesch und Herr Robert J. Marlowe,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers